



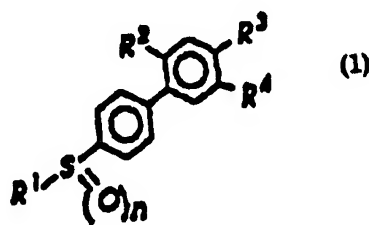
PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 C07C 317/44, 317/22, 317/24, 317/44, 323/09, 323/18, 323/22, 323/31, 323/62, A61K 31/10, 31/11, 31/12, 31/165, 31/235, 31/275		A1	(11) 国際公開番号 WO96/26921
(21) 国際出願番号 (22) 国際出願日 (30) 優先権データ 特願平7/66903		PCT/JP96/00499 1996年3月1日(01.03.96)	(43) 国際公開日 1996年9月6日(06.09.96)
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 富山化学工業株式会社 (TOYAMA CHEMICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒160 東京都新宿区西新宿三丁目2番5号 Tokyo, (JP) (72) 発明者：および (75) 発明者／出願人 (米国についてのみ) 茶木久晃(CHAKI, Hisaaki)[JP/JP] 〒930-13 富山県上新川郡大山町小原屋455-1 Toyama, (JP) 黒田 宏(KURODA, Hiroshi)[JP/JP] 〒930 富山県富山市松若町9-1 Toyama, (JP) 牧野伸治(MAKINO, Shinji)[JP/JP] 〒938 富山県黒部市三日市3490 Toyama, (JP) 新田 純(NITTA, Jun)[JP/JP] 〒936 富山県滑川市吾妻町366-7 Toyama, (JP) 田中啓一(TANAKA, Keiichi)[JP/JP] 〒930 富山県富山市下新北町1-31 Toyama, (JP)		(81) 指定国 AU, CA, KR, NZ, US, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書	

(54) Title: NOVEL BIPHENYL DERIVATIVES OR SALTS THEREOF, AND ANTI-INFLAMMATORY AGENTS CONTAINING THE SAME

(54) 発明の名称 新規なビフェニル誘導体またはその塩およびそれらを含有する抗炎症剤

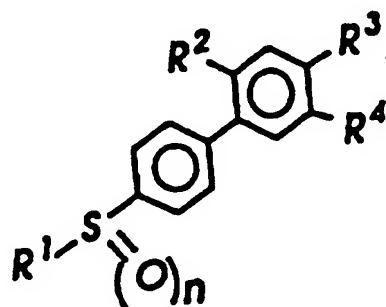


(57) Abstract

Biphenyl derivatives represented by general formula (1), or salts thereof which have excellent anti-inflammatory, antipyretic/analgesic and antiarthritic effects and thus are useful as medicines, wherein R<sup>1</sup> represents lower alkyl, aryl or amino; R<sup>2</sup> represents aryl or -Z-R<sup>3</sup> (wherein R<sup>3</sup> represents alkyl, alkenyl, alkylsulfonyl, aryl, etc.; and Z represents oxygen, sulfur, imino, etc.); R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> represent each hydrogen, halogeno, cyano, azido, nitro, amino, carboxy, hydroxy, acyl, alkoxy, alkoxy, alkoxythio, etc.; and n is 0, 1 or 2.

(57) 要約

一般式



「式中、 $R^1$ は、低級アルキル基またはアリール基もしくはアミノ基を； $R^2$ は、アリール基または一般式 $-Z-R^3$ （式中、 $R^3$ は、アルキル、アルケニル、アルキルスルホニル基、アリール基等を； $Z$ は、酸素原子、硫黄原子、イミノ基等を示す。）で表わされる基を； $R^3$ および $R^4$ は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、アジド基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基、アシル基、アルコキシカルボニル基またはアルキル、アルケニル、アルコキシ、アルキルチオ基等を； $n$ は0、1または2を示す。」

で表わされるビフェニル誘導体またはその塩は、優れた抗炎症作用、解熱鎮痛作用および抗関節炎作用を有し、医薬品として有用である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を特定するために使用されるコード

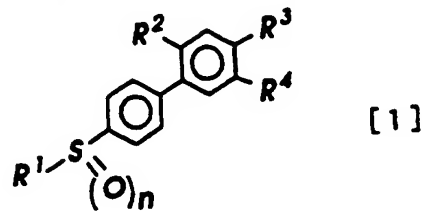
AL	アルバニア	DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	PL	ポーランド
AM	アルメニア	DK	デンマーク	LC	セントルシア	PT	ポルトガル
AT	オーストリア	EE	エストニア	LR	スリランカ	RU	ロシア連邦
AU	オーストラリア	ES	スペイン	LS	リベリア	RO	ルーマニア
AZ	アゼルバイジャン	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
BB	バルバドス	GB	ガボン	LV	ラトヴィア	SK	スロバキア
BE	ベルギー	GE	イギリス	MC	モナコ	SN	セネガル
BF	ブルキナ・ファソ	GR	ギリシア	MD	モルドヴァ共和国	SZ	スワジランド
BG	ブルガリア	HN	ハンガリー	MG	マダガスカル	TD	チャド
BR	ブラジル	IE	アイルランド	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TG	トーゴ
BY	ベラルーシ	IL	イスラエル	ML	マリ	TH	タイ
CA	カナダ	IS	アイスランド	MN	モンゴル	TJ	タジキスタン
CC	中央アフリカ共和国	IT	イタリア	MR	モーリタニア	TM	トルクメニスタン
CG	コンゴ	JP	日本	MW	マラウイ	TR	トルコ
CH	スイス	KE	ケニア	MX	メキシコ	TT	トリニダード・トバゴ
CI	コート・ジボアール	KZ	カザフスタン	NE	ニジェール	UA	ウクライナ
CM	カメルーン			NL	オランダ	UG	ウガンダ
CN	中国			NO	ノルウェー	US	アメリカ合衆国
CU	キューバ			NZ	ニュージーランド	UZ	ウズベキスタン
CZ	チェコ共和国					VN	ベトナム

## 明細書

新規なビフェニル誘導体またはその塩およびそれらを含む抗炎症剤

## 技術分野

本発明は、一般式 [1]



- 5 「式中、R¹は、ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキルまたはアリール基もしくは保護されていてもよいアミノ基を；R²は、置換されていてもよいアリール基または一般式
- Z-R³
- 10 (式中、R³は、置換されていてもよいアルキル、アルケニル、アルキルスルホニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキルまたは複素環式基を；Zは、酸素原子、硫黄原子、置換されていてもよいイミノ基、ヒドロキシル基で置換されていてもよいメチレン基、カルボニル基またはビニレン基を示す。) で表わされる基を；R³およびR⁴は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、シアノ
- 15 基、アジド基、ニトロ基、保護されていてもよいアミノ基、保護されていてもよいカルボキシル基、保護されていてもよいヒドロキシル基、アシル基、アルコキシカルボニル基または置換されていてもよいアルキル、アルケニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルオキシ、アルキルスルホニルアミノ、アミジノ、グアニジノ、アリールオキシ、
- 20 シクロアルキル、カルバモイル、スルファモイル、アルキルアミノ、アシルアミノ、オキサロ、アルコキシオキサリル、アルコキシオキサリルアミノ、窒素原子を介して結合する含窒素複素環式カルボニル、アリールもしくは複素環式基を；
- nは、0、1または2を示す。」

で表わされるビフェニル誘導体またはその塩およびそれらを含むCOX-2

- 25 選択的阻害剤および抗炎症剤に関する。

従来技術

- これまで、慢性関節リウマチを含む炎症性疾患の治療には、アスピリン、インドメタシン等を代表とする多くの非ステロイド性抗炎症剤が供されている。これらの非ステロイド系酸性抗炎症剤の主な作用機序は、シクロオキシゲナーゼ (COX) の阻害作用に基づくプロスタグランジン (PG) の生合成阻害作用である。
- 5 一方、臨床での消化管障害および腎障害などの副作用もまたCOXの阻害作用によるものであり、抗炎症作用の発現と副作用の発現は、表裏一体の関係にあるといえる。近年、このCOXのアイソザイムとしてCOX-2 (従来型は、COX-1とされた) が見いだされた。すなわち、COX-1は、構成酵素であるのに
- 10 対し、COX-2は、誘導型の酵素であり、炎症により特異的に炎症部位に誘導される酵素である。よって、COX-2を選択的に阻害する薬剤は、副作用の少ない抗炎症剤となる可能性が示唆されている [炎症と免疫、第3巻、第1号、第14-36頁 (1995年)] [ネイチャー (Nature)、第367巻、第215-216頁 (1994年)]。

- 従来、上記薬剤は、その治療に必要な使用量と副作用、特に潰瘍誘発作用を発
- 15 現する使用量との間に大きな差がなく、満足のできるものではなかった。そのため、副作用の少ない、安全性の高い抗炎症剤の開発が望まれていた。

#### 発明の開示

- このような状況下において、本発明者らは、鋭意検討を行なった結果、一般式
- [1] の化合物またはその塩が、COX-2 選択的阻害活性を有し、極めて優れた抗炎症、解熱鎮痛、抗関節炎作用を有し、さらに、消化管障害などの副作用が
- 20 極めて少ないことを見だし、本発明を完成するに至った。

以下、本発明化合物について詳述する。

- 本明細書において各用語は、特にことわらない限り、ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子およびヨウ素原子を；アシル基とは、たとえば、ホルミル基、アセチルもしくはプロピオニルなどのC<sub>2-10</sub>アルカノイル基、ベンゾイル
- 25 ルもしくはナフトイルなどのアロイル基およびニコチノイル、テノイル、ピロリジノカルボニルもしくはフロイル基などの複素環カルボニル基などのアシル基を；アシルアミノ基とは、たとえば、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノおよびブチリルアミノなどのようなC<sub>1-10</sub>アシルアミノ基を；アリー



ル基とは、たとえば、フェニルおよびナフチルなどの基を；アルキル基とは、たとえば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチルおよびオクチルなどの直鎖状もしくは分枝鎖状の  $C_{1-10}$  アルキル基を；アルキルチオ基とは、たとえば、

5   メチルチオ、エチルチオ、*n*-プロピルチオ、イソプロピルチオ、*n*-ブチルチオ、イソブチルチオ、*sec*-ブチルチオ、*tert*-ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ、ヘプチルチオおよびオクチルチオなどの直鎖状または分枝鎖状  $C_{1-10}$  アルキルチオ基を；アルキルスルフィニル基とは、たとえば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、*n*-プロピルスルフィニル、イソプロピルスルフィニル、*n*-ブチルスルフィニル、イソブチルスルフィニル、*sec*-ブチルスルフィニル、*tert*-ブチルスルフィニル、ペンチルスルフィニル、ヘキシルスルフィニル、ヘプチルスルフィニルおよびオクチルスルフィニルなどの直鎖状または分枝鎖状  $C_{1-10}$  アルキルスルフィニル基を；アルキルスルホニル基とは、たとえば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、*n*-プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、*n*-ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、*sec*-ブチルスルホニル、*tert*-ブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニル、ヘプチルスルホニルおよびオクチルスルホニルなどの直鎖状または分枝鎖状  $C_{1-10}$  アルキルスルホニル基を；

10   アルキルスルホニルオキシ基とは、たとえば、メチルスルホニルオキシ、エチルスルホニルオキシ、*n*-プロピルスルホニルオキシ、イソプロピルスルホニルオキシ、*n*-ブチルスルホニルオキシ、イソブチルスルホニルオキシ、*sec*-ブチルスルホニルオキシ、*tert*-ブチルスルホニルオキシ、ペンチルスルホニルオキシ、ヘキシルスルホニルオキシ、ヘプチルスルホニルオキシおよびオクチルスルホニルオキシなどの直鎖状または分枝鎖状  $C_{1-10}$  アルキルスルホニルオキシ基を；アルキルスルホニルアミノ基とは、たとえば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、*n*-プロピルスルホニルアミノ、イソプロピルスルホニルアミノ、*n*-ブチルスルホニルアミノ、イソブチルスルホニルアミノ、*sec*-ブチルスルホニルアミノ、*tert*-ブチルスルホニルアミノ、ペンチルスルホニルアミノ、ヘキシルスルホニルアミノ、ヘプチルスルホニルアミノおよびオクチルスルホニルアミノなどの直鎖状または分枝鎖状  $C_{1-10}$  アルキルスルホニルアミノ基を；低級アルケニ

25

ル基とは、たとえば、ビニル、アリル、プロベニル、イソプロベニル、ブテニル、イソブテニルおよびペンテニルなどの直鎖状および分枝鎖状の $C_{2,5}$ アルケニル基を；アルケニル基とは、たとえば、ビニル、アリル、プロベニル、イソプロベニル、ブテニル、イソブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘブテニルおよびオク  
5 テニルなどの直鎖状もしくは分枝鎖状の $C_{2,10}$ アルケニル基を；アルコキシ基とは、たとえば、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、ベンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘブチルオキシおよびオクチルオキシなどの直鎖状もしくは分枝鎖状の $C_{1,10}$ アル  
10 コキシ基を；アルコキシカルボニル基とは、たとえば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルおよびプロポキシカルボニルなどの直鎖状もしくは分枝鎖状の $C_{1,4}$ アルキルオキシカルボニル基を；アルアルキル基とは、たとえば、ベンジル、ジフェニルメチル、トリチルおよびフェネチル基などのアル $C_{1,5}$ アルキル基を；シクロアルキル基とは、たとえば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペン  
チル、シクロヘキシルおよびシクロヘブチルなどの $C_{3,6}$ シクロアルキル基を；低  
15 級アルキル基とは、たとえば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチルおよびベンチルなどの直鎖状もしくは分枝鎖状の $C_{1,5}$ アルキル基を；低級アルコキシ基とは、たとえば、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシおよびベンチルオキシなどの直鎖状もしくは分枝鎖  
20 状の $C_{1,5}$ アルコキシ基を；複素環式基とは、たとえば、アゼチジニル、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、フラザニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、1,3,4-オキサジアゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、テトラ  
25 ゾリル、チアトリアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラニル、モルホリニル、1,2,4-トリアジニル、ベンゾチエニル、ナフトチエニル、ベンゾフリル、イソベンゾフリル、クロメニル、インドリジニル、イソインドリル、インドリル、インダゾリル、プリ

- ニル、キノリル、イソキノリル、フトラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シノリニル、フテリジニル、イソクロマニル、クロマニル、インドリニル、イソインドリニル、ベンゾオキサゾリル、トリアゾロピリジニル、テトラゾロピリダジニル、テトラゾロピリミジニル、チアゾロピリダジニル、チアジアゾロピリダジニル、トリアゾロピリダジニル、ベンズイミダゾリル、ベンズチアゾリル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリル、イミダゾ「1,2-b」[1,2,4] トリアジニルおよびキヌクリジニルなどのような酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1つの異項原子を含有する4-7員または縮合複素環式基を；含窒素複素環式カルボニル基とは、たとえば、ピロリルカルボニル、ピロリジニルカルボニル、ピペリジルカルボニル、ピペラジニルカルボニル、イミダゾリルカルボニル、ピラゾリルカルボニル、ピリジニルカルボニル、テトラヒドロピリジニルカルボニル、ピリミジニルカルボニル、モルホリニルカルボニル、チオモルホリニルカルボニル、キノリルカルボニル、キノリジニルカルボニル、テトラヒドロキノリニルカルボニル、テトラヒドロイソキノリニルカルボニル、キヌクリジニルカルボニル、チアゾリルカルボニル、テトラゾリルカルボニル、チアジアゾリルカルボニル、ピロリニルカルボニル、イミダゾリニルカルボニル、イミダゾリジニルカルボニル、ピラゾリニルカルボニル、ピラゾリジニルカルボニル、プリニルカルボニルおよびインダゾリルカルボニル基などの該環を形成する異項原子として1つ以上の窒素原子を含み、さらに1つ以上の酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよい5員もしくは6員環、縮合環または架橋環の複素環式カルボニル基を；低級アルコキシカルボニル基とは、たとえば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、n-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルおよびベンチルオキシカルボニルなどの直鎖状もしくは分枝鎖状のC<sub>1-5</sub>アルコキシカルボニル基を；低級アルキリデン基とは、たとえば、メチレン、エチリデン、プロピリデンおよびイソプロピリデンなどのC<sub>1-5</sub>アルキリデン基を；低級アルキルチオ基とは、たとえば、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオおよびベンチルチオなどの直鎖状もしくは

- は分枝鎖状の  $C_{1-5}$  アルキルチオ基を；低級アルキルスルホニル基とは、たとえば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、 $n$ -プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、 $n$ -ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、 $sec$ -ブチルスルホニル、 $tert$ -ブチルスルホニルおよびペンチルスルホニルなどの直鎖状もしくは分
- 5 枝鎖状の  $C_{1-5}$  アルキルスルホニル基を；ハロゲン低級アルキル基とは、たとえば、フルオロメチル、クロロメチル、ブromoメチル、ジクロロメチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、クロロエチル、ジクロロエチル、トリクロロエチルおよびクロロプロピルなどのハロゲン- $C_{1-5}$  アルキル基を；低級アルコキシ低級
- 10 アルキル基とは、たとえば、メトキシメチル、エトキシメチル、 $n$ -プロポキシメチル、メトキシエチルおよびエトキシエチルなどの  $C_{1-5}$  アルコキシ- $C_{1-5}$  アルキル基を；カルボキシ低級アルキル基とは、たとえば、カルボキシメチル、カルボキシエチルおよびカルボキシプロピルなどのカルボキシ- $C_{1-5}$  アルキル基を；ヒ
- 15 ドロキシ低級アルキル基とは、たとえば、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチルおよびヒドロキシプロピルなどのヒドロキシ- $C_{1-5}$  アルキル基を；アミノ低級アルキル基とは、たとえば、アミノメチル、アミノエチルおよびアミノプロピルなどのアミノ- $C_{1-5}$  アルキル基を；低級アルコシカルボニル低級アルキル基とは、たとえば、メトシカルボニルメチル、エトシカルボニルメチル、 $n$ -プロポキシカルボニルメチル、メトシカルボニルエチルおよびエトシカルボニルエチルなどの  $C_{1-5}$  アルコシカルボニル- $C_{1-5}$  アルキル基を；
- 20 環状アミノ基とは、たとえば、飽和の環状アミノおよび不飽和の環状アミノ基のいずれでもよく、また当該環内にさらに1つまたはそれ以上の窒素原子、酸素原子、硫黄原子などの異種原子およびカルボニル炭素を含んでいてもよく、さらに単環であっても2-3環性であってもよく、さらに具体的には、アジリジン-1-イル、アゼチジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、ピロリン-1-イル、
- 25 ピロール-1-イル、ジヒドロピリジン-1-イル、ピペリジノ、ジヒドロアゼピン-1-イルおよびバーヒドロアゼピン-1-イルなどの窒素原子1個を有する飽和または不飽和の単環式3-7員の環状アミノ基；イミダゾール-1-イル、イミダゾリジン-1-イル、イミダゾリン-1-イル、ピラゾリジン-1-イル、ピペラジン-1-イル、1,4-ジヒドロピラジン-1-イル、1,2-ジヒドロピ

リミジン-1-イル、ペルヒドロピラジン-1-イルおよびホモピペラジン-1-イルなどの窒素原子2個を有する飽和または不飽和の単環式3-7員の環状アミノ基；1,2,4-トリアゾール-1-イル、1,2,3-トリアゾール-1-イル、1,2-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-1-イルおよびペルヒドロ-5-トリアジン-1-イルなどの窒素原子3個以上を有する飽和または不飽和の単環式3-7員の環状アミノ基；オキサゾリジン-3-イル、イソオキサゾリジン-2-イル、モルホリノ、1,3-オキサゾリジン-3-イル、チアゾリジン-1-イル、イソチアゾリジン-1-イル、チオモルホリノ、ホモチオモルホリン-1-イルおよび1,2,4-チアジアゾリン-2-イルなどの窒素原子以外に酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子1-4個を有する飽和または不飽和の単環式3-7員の環状アミノ基；イソインドリン-2-イル、インドリン-1-イル、1H-インダゾール-1-イル、プリン-7-イルおよびテトラヒドロキノリン-1-イルなどの飽和または不飽和の2-3環性の環状アミノ基；並びに5-アザスピロ[2,4]ヘプタン-5-イル、2,8-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナシ-8-イル、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル、2-オキサ-5,8-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナン-8-イル、2,8-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-イルおよび7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イルなどのスピロ式または架橋式の飽和または不飽和の5-12員の環状アミノ基を；アルキルアミノ基とは、たとえば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ヘキシルアミノ、ヘプチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジヘキシルアミノおよびメチルエチルアミノなどのモノまたはジ-C<sub>1-10</sub>アルキルアミノ基を；低級アルキルアミノ基とは、たとえば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノおよびメチルエチルアミノなどのモノまたはジ-C<sub>1-3</sub>アルキルアミノ基を；低級アルコキシイミノ基とは、たとえば、メトキシイミノおよびエトキシイミノなどのC<sub>1-3</sub>アルコキシイミノ基を；低級アルキルアミノ低級アルキル基とは、たとえば、メチルアミノメチル、メチルアミノエチル、エチルアミノメチル、メチルアミノプロピル、プロピルアミノエチル、ジメチルアミノメチル、ジエチルアミノメチル、ジエチルアミノエチルおよびジメチルアミノプロピルなどのモノまたはジ-C<sub>1-3</sub>アルキルアミノ-

C<sub>1-3</sub>アルキル基を；アリールオキシ基とは、たとえば、フェノキシおよびナフトキシなどで表わされる基を；アルコキシオキサリル基とは、たとえば、メトキサリルおよびエトキサリルなどのC<sub>1-10</sub>アルキルオキシオキサリル基を；アルコキシオキサリルアミノ基とは、たとえば、メトキサリルアミノおよびエトキサリルアミノなどのC<sub>1-10</sub>アルキルオキシオキサリルアミノ基をそれぞれ示す。

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>における各基の置換基は、たとえば、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アジド基、保護されていてもよいカルボキシ基、保護されていてもよいヒドロキシ基、保護されていてもよいアミノ基、保護されていてもよいカルボキシ低級アルキル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アシル基、カルバモイル基、アリール基、シクロアルキル基、低級アルケニル基、アルアルキル基、低級アルキリデン基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基、ハロゲン低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、保護されていてもよいヒドロキシ低級アルキル基、保護されていてもよいアミノ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、保護されていてもよい環状アミノ基、保護されていてもよい低級アルキルアミノ基、低級アルコキシイミノ基、ヒドロキシイミノ基、保護されていてもよい低級アルキルアミノ低級アルキル基および複素環式基が挙げられ、これら一種以上の置換基で置換されていてもよい。

Zにおけるイミノ基の置換基は、たとえば、低級アルキル基およびアリール基などの基が挙げられる。

本発明化合物およびその製造中間体がヒドロキシ基、アミノ基またはカルボキシ基を有する場合、これらの基は公知の保護基で保護されていてもよい。

ここにおいて、ヒドロキシ基およびヒドロキシ低級アルキル基の保護基としては、通常ヒドロキシ基の保護基として使用し得るすべての基を含み、たとえば、ベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニル、4-ブ  
25   ロモベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、3,4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、1,1-ジメチルプロポキシカルボニル、イソブ  
      ロポキシカルボニル、イソブチルオキシカルボニル、ジフェニルメトキシカルボ

ニル、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル、2,2,2-トリブロモエトキシカルボニル、2-(トリメチルシリル)エトキシカルボニル、2-(フェニルスルホニル)エトキシカルボニル、2-(トリフェニルホスホニオ)エトキシカルボニル、2-フルフリルオキシカルボニル、1-アダマンチルオキシカルボニル、  
5 ビニルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、S-ベンジルチオカルボニル、4-エトキシ-1-ナフチルオキシカルボニル、8-キノリルオキシカルボニル、アセチル、ホルミル、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチル、メトキシアセチル、フェノキシアセチル、ピバロイルおよびベンゾイルなどのアシル基；メチル、tert-ブチル、2,2,2-トリ  
10 クロロエチルおよび2-トリメチルシリルエチルなどの低級アルキル基；アリルなどの低級アルケニル基；ベンジル、p-メトキシベンジル、3,4-ジメトキシベンジル、ジフェニルメチルおよびトリチルなどのアル-低級アルキル基；テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニルおよびテトラヒドロチオピラニルなどの含酸素および含硫黄複素環式基；メトキシメチル、メチルチオメチル、ベンジルオ  
15 キシメチル、2-メトキシエトキシメチル、2,2,2-トリクロロエトキシメチル、2-(トリメチルシリル)エトキシメチルおよび1-エトキシエチルなどの低級アルコキシ-および低級アルキルチオ-低級アルキル基；メタンスルホニルおよびp-トルエンスルホニルなどのアルカン-もしくはアレーン-スルホニル基；トリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、ジエチルイソブ  
20 ロピルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジフェニルシリル、ジフェニルメチルシリルおよびtert-ブチルメトキシフェニルシリルなどの置換シリル基などが挙げられる。また、アミノ、アミノ低級アルキル、アシルアミノ、環状アミノ、アルキルアミノ、低級アルキルアミノ、アルコキシオキサリルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アミジノ、グアニジノ、カルバモイルおよび低級ア  
25 ルキルアミノ低級アルキル基の保護基としては、通常アミノ保護基として使用し得るすべての基を含み、たとえば、トリクロロエトキシカルボニル、トリブロモエトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル、o-ブロモベンジルオキシカルボニル、(モノ-、ジ-、トリ-)クロロアセチル、トリフルオロアセチル、フェニルアセチル、ホルミル、アセチル、

シクロペンタンカルボニル、ベンゾイル、*tert*-アミルオキシカルボニル、*tert*-ブ  
トキシカルボニル、*p*-メトキシベンジルオキシカルボニル、3,4-ジメトキシベ  
ンジルオキシカルボニル、4-(フェニルアゾ)ベンジルオキシカルボニル、2  
-フルフリルオキシカルボニル、ジフェニルメトキシカルボニル、1,1-ジメチ  
5 ルプロボキシカルボニル、イソプロボキシカルボニル、フタロイル、スクシニル、  
アラニル、ロイシル、1-アダマンチルオキシカルボニルおよび8-キノリルオ  
キシカルボニルなどのアシル基；ベンジル、ジフェニルメチルおよびトリチルな  
どのアル-低級アルキル基；2-ニトロフェニルチオおよび2,4-ジニトロフェ  
ニルチオなどのアリールチオ基；メタンスルホニル、ブタンスルホニルおよび *p*  
10 ートルエンスルホニルなどのアルカン-もしくはアレーン-スルホニル基；N,N  
-ジメチルアミノメチレンなどのジ低級アルキルアミノ-低級アルキリデン基；  
ベンジリデン、2-ヒドロキシベンジリデン、2-ヒドロキシ-5-クロロベン  
ジリデンおよび2-ヒドロキシ-1-ナフチルメチレンなどのアル-低級アルキ  
リデン基；3-ヒドロキシ-4-ピリジルメチレンなどの含窒素複素環式アルキ  
15 リデン基；シクロヘキシリデン、2-エトキシカルボニルシクロヘキシリデン、  
2-エトキシカルボニルシクロペンチリデン、2-アセチルシクロヘキシリデン  
および3,3-ジメチル-5-オキソシクロヘキシリデンなどシクロアルキリデン  
基；ジフェニルホスホリルおよびジベンジルホスホリルなどのジアリール-もし  
くはジアル-低級アルキル-ホスホリル基；5-メチル-2-オキソ-2H-1,  
20 3-ジオキサール-4-イル-メチルなどの含酸素複素環式アルキル基並びにト  
リメチルシリルなどの低級アルキル置換シリル基などが挙げられる。さらに、カ  
ルボキシル基およびカルボキシ低級アルキル基の保護基としては、通常のカルボ  
キシル基の保護基として使用し得るすべての基を含み、たとえば、メチル、エチ  
ル、*n*-プロピル、*iso*-プロピル、1,1-ジメチルプロピル、*n*-ブチルおよび *tert*-  
25 -ブチルなどの低級アルキル基；フェニルおよびナフチルなどのアリール基；ベ  
ンジル、ジフェニルメチル、トリチル、*p*-ニトロベンジル、*p*-メトキシベンジ  
ルおよびビス(*p*-メトキシフェニル)メチルなどのアル-低級アルキル基；アセ  
チルメチル、ベンゾイルメチル、*p*-ニトロベンゾイルメチル、*p*-ブromoベンゾ  
イルメチルおよび *p*-メタンスルホニルベンゾイルメチルなどのアシル-低級ア



ルキル基；2-テトラヒドロピラニルおよび2-テトラヒドロフラニルなどの含  
酸素複素環式基；2,2,2-トリクロロエチルなどのハロゲン低級アルキル基；2  
-（トリメチルシリル）エチルなどの低級アルキルシリルアルキル基；アセトキ  
シメチル、プロピオニルオキシメチルおよびピバロイルオキシメチルなどのアル  
5 キルカルボニルオキシアルキル基；フタルイミドメチルおよびスクシンイミドメ  
チルなどの含窒素複素環式-低級アルキル基；シクロヘキシルなどのシクロアル  
キル基；メトキシメチル、メトキシエトキシメチルおよび2-（トリメチルシリ  
ル）エトキシメチルなどの低級アルコキシ低級アルキル基；ベンジルオキシメチ  
ルなどのアル-低級アルコキシ低級アルキル基；メチルチオメチルおよび2-メ  
10 チルチオエチルなどの低級アルキルチオ低級アルキル基；フェニルチオメチルな  
どのアリールチオ低級アルキル基；1,1-ジメチル-2-プロペニル、3-メチ  
ル-3-ブチニルおよびアリルなどの低級アルケニル基並びにトリメチルシリル、  
トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、ジエチルイソプロピルシリル、tert  
-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジフェニルシリル、ジフェニルメチルシリ  
15 ルおよび tert-ブチルメトキシフェニルシリルなどの置換シリル基などが挙げら  
れる。

一般式〔1〕の化合物の塩としては、通常知られているアミノ基などの塩基性  
基またはヒドロキシルもしくはカルボキシル基などの酸性基における塩が挙げら  
れる。塩基性基における塩としては、たとえば、塩酸、臭化水素酸および硫酸な  
20 どの鉱酸との塩；酒石酸、ギ酸、クエン酸、トリクロロ酢酸およびトリフルオロ  
酢酸などの有機カルボン酸との塩；並びにメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン  
酸、p-トルエンスルホン酸、メシチレンスルホン酸およびナフタレンスルホン酸  
などのスルホン酸との塩が、また、酸性基における塩としては、たとえば、ナト  
リウムおよびカリウムなどのアルカリ金属との塩；カルシウムおよびマグネシウ  
25 ムなどのアルカリ土類金属との塩；アンモニウム塩；並びにトリメチルアミン、  
トリエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N  
-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、ジエチルアミン、ジシクロヘキシル  
アミン、プロカイン、ジベンジルアミン、N-ベンジル- $\beta$ -フェネチルアミ  
ン、1-エフェナミンおよびN,N'-ジベンジルエチレンジアミンなどの含窒素有

機塩基との塩などが挙げられ、好ましくは、生理学的に許容される塩が挙げられる。

また、一般式 [1] の化合物またはその塩において、異性体（たとえば、光学異性体、幾何異性体および互変異性体など）が存在する場合、本発明は、それらの異性体を包含し、また、溶媒和物、水和物および種々の形状の結晶を包含するものである。

本発明化合物中、 $R^1$ が低級アルキルまたはアミノ基であり、 $R^2$ が一般式  $-Z-R^3$  ( $R^3$ は、ハロゲン原子、ヒドロキシルもしくはオキシ基で置換されていてもよい低級アルキル基または置換されていてもよいシクロアルキル、アリール、アルアルキルもしくは複素環式基を； $Z$ は、酸素原子、硫黄原子、メチレン基、カルボニル基またはビニレン基を示す。) で表わされる基であり、 $R^3$ および $R^4$ が同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、保護されていてもよいアミノ基、保護されていてもよいカルボキシル基、アシル基、アルコキシカルボニル基または置換されていてもよいアルキル、アルコキシ、カルバモイル、アルキルアミノもしくはアシルアミノ基である化合物が好ましく、 $R^2$ が一般式  $-Z-R^3$  ( $R^3$ は、ハロゲン原子で置換されていてもよいシクロアルキル、ピリジルまたはフェニル基を； $Z$ は、酸素原子、メチレン基、カルボニル基またはビニレン基を示す。) で表わされる基であり、 $R^3$ および $R^4$ が同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アシル基またはカルボキシル基もしくはハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基である化合物がさらに好ましく、 $R^1$ がメチルまたはアミノ基であり、 $R^2$ が一般式  $-Z-R^3$  ( $R^3$ は、ハロゲン原子で置換されていてもよいピリジルまたはフェニル基を； $Z$ は、酸素原子を示す。) で表わされる基であり、 $R^3$ および $R^4$ が同一または異なって、水素原子、シアノ基、ニトロ基またはカルボキシル基もしくはハロゲン原子で置換されているアルキル基である化合物がさらに一層好ましい。

本発明化合物の代表的化合物としては、たとえば、以下の化合物が挙げられる。

・ 2 - (2,4 - ジフルオロフェノキシ) - 4 - メチルチオ - 4 - ニトロ - 1,1' - ビフェニル

・ 2 - (2,4 - ジフルオロフェノキシ) - 4 - メチルスルフィニル - 4 - ニトロ

- 1,1'-ビフェニル
- ・ 2 - (2,4-ジフルオロフェノキシ) - 4'-メチルスルフィニル - 5 - ニトロ
- 1,1'-ビフェニル
- ・ 4 - フルオロ - 4' - メチル - 2 - フェノキシ - 1,1'-ビフェニル
- 5 ・ 2 - シクロヘキシルオキシ - 4' - メチルスルホニル - 4 - ニトロ - 1,1'-ビフェニル
- ・ 4 - アセチル - 2 - (2,4-ジフルオロフェノキシ) - 4' - メチルスルホニル
- 1,1'-ビフェニル
- ・ 2 - (2,4-ジフルオロフェノキシ) - 4' - メチルスルホニル - 4 - ニトロ -
- 10 1,1'-ビフェニル
- ・ 2 - (2,4-ジフルオロフェノキシ) - 4' - メチルスルホニル - 5 - ニトロ -
- 1,1'-ビフェニル
- ・ 2 - (2,4-ジフルオロフェノキシ) - 4' - メチルスルホニル - 5 - トリフル
- オロメチル - 1,1'-ビフェニル
- 15 ・ 2 - (2,4-ジフルオロフェノキシ) - 5 - メチル - 4' - メチルスルホニル -
- 1,1'-ビフェニル
- ・ 4' - メチルスルホニル - 4 - ニトロ - 2 - スチリル - 1,1'-ビフェニル
- ・ 4' - メチルスルホニル - 4 - ニトロ - 2 - フェノキシ - 1,1'-ビフェニル
- ・ 4 - カルバモイル - 2 - (2,4-ジフルオロフェノキシ) - 4' - メチルスルホ
- 20 ニル - 1,1'-ビフェニル
- ・ 2 - (2,4-ジフルオロフェノキシ) - 5 - ( $\alpha$ -ヒドロキシイミノエチル
- ) - 4' - メチルスルホニル - 1,1'-ビフェニル
- ・ 5 - シアノ - 2 - (2,4-ジフルオロフェノキシ) - 4' - メチルスルホニル -
- 1,1'-ビフェニル
- 25 ・ 5 - アミノ - 2 - (2,4-ジフルオロフェノキシ) - 4' - メチルスルホニル -
- 4 - ニトロ - 1,1'-ビフェニル
- ・ 2 - (2,4-ジフルオロフェノキシ) - 5 - (2-エトキシカルボニルエテニ
- ル) - 4' - メチルスルホニル - 1,1'-ビフェニル
- ・ 2 - (2,4-ジフルオロフェノキシ) - 5 - エトキサリルアミノ - 4' - メチル

- スルホニル-1,1'-ビフェニル
- ・ 5-シアノ-2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-4'-メチルスルフィニル-1,1'-ビフェニル
  - ・ 2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-4'-メチルスルフィニル-4-トリフルオロメチル-1,1'-ビフェニル
- 5 ルオロメチル-1,1'-ビフェニル
- ・ 2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-4'-メチルスルホニル-5-(テトラゾール-5-イル)-1,1'-ビフェニル
  - ・ 2-(4-ヒドロキシフェノキシ)-4'-メチルスルホニル-5-ニトロ-1,1'-ビフェニル
- 10 ・ 2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-5-フルオロ-4'-メチルスルホニル-1,1'-ビフェニル
- ・ 2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-4'-メチルスルホニル-5-(2-メチルスルホニルエテニル)-1,1'-ビフェニル
  - ・ 4-(2-(4-メチルスルホニルフェニル)-4-ニトロフェノキシ)安息香酸
- 15 香酸
- ・ 2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-5-ヒドロキシ-4'-メチルスルホニル-1,1'-ビフェニル
  - ・ 2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-4-メチル-4'-メチルスルホニル-1,1'-ビフェニル
- 20 ・ 4-(2-(4-メチルスルホニルフェニル)-4-ニトロフェノキシ)シクロヘキサンカルボン酸
- ・ 4-ヒドロキシ-4'-メチルスルホニル-2-フェノキシ-1,1'-ビフェニル
  - ・ 2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-4-(ピペリジン-1-イル)カルボニル-4'-メチルスルホニル-1,1'-ビフェニル
- 25 ・ 2-(2,4-ジフルオロフェニル)-4'-メチルスルホニル-5-メチルスルホニルアミノ-1,1'-ビフェニル
- ・ 5-ニトロ-4'-メチルスルホニル-2-[2-(ピリジン-3-イル)エテニル]-1,1'-ビフェニル

- ・ 2 - (2,4 - ジフルオロフェノキシ) - 4' - メチルスルホニル - 4 - ニトロ - 1,1' - ビフェニル - 5 - カルボン酸
- ・ 4' - メチルスルホニル - 5 - ニトロ - 2 - [2 - (チアゾール - 5 - イル) エテニル] - 1,1' - ビフェニル
- 5 ・ 2 - (2,4 - ジフルオロフェノキシ) - 4' - メチルスルホニル - 5 - メチルスルホニル - 1,1' - ビフェニル
- ・ 5 - シアノ - 2 - (2,4 - ジフルオロフェノキシ) - 4' - メチルスルホニル - 4 - ニトロ - 1,1' - ビフェニル
- ・ 2 - (2,4 - ジフルオロフェノキシ) - 4' - メチルスルホニル - 4 - (テトラ
- 10 ザール - 5 - イル) カルバモイル - 1,1' - ビフェニル
- ・ 2 - (2,4 - ジフルオロフェノキシ) - 4' - メチルスルホニル - 5 - アミノスルホニル - 1,1' - ビフェニル
- ・ 5 - アミノ - 2 - (2,4 - ジフルオロフェノキシ) - 4' - メチルスルホニル - 4 - ニトロ - 1,1' - ビフェニル
- 15 ・ 4' - メチルスルホニル - 4 - [6 - メチル - 6 - (テトラザール - 5 - イル) ヘプチルオキシ] - 2 - フェノキシ - 1,1' - ビフェニル
- ・ 2 - (4 - (2,4 - ジフルオロフェノキシ) - 3 - (4 - メチルスルホニルフェニル) フェニル) 酢酸
- ・ 4 - (4 - (2,4 - ジフルオロフェノキシ) - 3 - (メチルスルホニルフェニル) フェニル) 酪酸
- 20 ・ 5 - (4 - (2,4 - ジフルオロフェノキシ) - 3 - (メチルスルホニルフェニル) フェニル) 吉草酸
- ・ 1 - (4 - (2,4 - ジフルオロフェノキシ) - 3 - (メチルスルホニルフェニル) フェニル) シクロプロパンカルボン酸
- 25 ・ 1 - (4 - (2,4 - ジフルオロフェノキシ) - 3 - (メチルスルホニルフェニル) フェニル) シクロプロパンカルボン酸エチル
- ・ 1 - (4 - (2,4 - ジフルオロフェノキシ) - 3 - (メチルスルホニルフェニル) フェニル) シクロヘキサンカルボン酸
- ・ 2 - (4 - (2,4 - ジフルオロフェノキシ) - 3 - (4 - メチルスルホニルフェニル) フェニル) シクロヘキサンカルボン酸

ニル) フェノキシ) 酢酸

- ・ 2 - (2,4-ジフルオロフェノキシ) - 5 - (2-メチルスルホニルエチル)  
- 4'-メチルスルホニル-1,1'-ビフェニル
- ・ 5-トリフルオロメチル-4'-メチルスルホニル-2-フェノキシ-1,1'-  
5 ビフェニル
- ・ 5-シアノ-2 - (2-フルオロフェノキシ) - 4'-メチルスルホニル-1,  
1'-ビフェニル
- ・ 5-シアノ-2 - (4-フルオロフェノキシ) - 4'-メチルスルホニル-1,  
1'-ビフェニル
- 10 ・ 5-シアノ-4'-メチルスルフィニル-2-フェノキシ-1,1'-ビフェニル
- ・ 4'-メチルスルホニル-5-ニトロ-2 - (2-ピリジルオキシ) - 1,1'-  
ビフェニル
- ・ 5-シアノ-2-シクロヘキシルオキシ-4'-メチルスルホニル-1,1'-ビ  
フェニル
- 15 ・ 4'-アミノスルホニル-2 - (2,4-ジフルオロフェノキシ) - 5-ニトロ-  
1,1'-ビフェニル
- ・ 4'-アミノスルホニル-2 - (2,4-ジフルオロフェノキシ) - 4-ニトロ-  
1,1'-ビフェニル
- ・ 4'-アミノスルホニル-2 - (2,4-ジフルオロフェノキシ) - 5-トリフル  
20 オロメチル-1,1'-ビフェニル
- ・ 4'-アミノスルホニル-2-シクロヘキシルオキシ-5-トリフルオロメチル  
- 1,1'-ビフェニル
- ・ 4'-アミノスルホニル-5-トリフルオロメチル-2-フェノキシ-1,1'-  
ビフェニル
- 25 ・ 4'-アミノスルホニル-5-シアノ-2-フェノキシ-1,1'-ビフェニル
- ・ 4'-アミノスルホニル-5-シアノ-2 - (2,4-ジフルオロフェノキシ) -  
1,1'-ビフェニル
- ・ 2 - (3 - (4-アミノスルホニルフェニル) - 4 - (2,4-ジフルオロフェ  
ノキシ) フェニル) 酢酸

- ・ 4 - (3 - (4 - アミノスルホニルフェニル) - 4 - (2,4 - ジフルオロフェノキシ) フェニル) 酪酸
- ・ 1 - (3 - (4 - アミノスルホニルフェニル) - 4 - (2,4 - ジフルオロフェノキシ) フェニル) シクロプロパンカルボン酸
- 5   ・ 1 - (3 - (4 - アミノスルホニルフェニル) - 4 - (2,4 - ジフルオロフェノキシ) フェニル) シクロペンタンカルボン酸
- ・ 1 - (3 - (4 - アミノスルホニルフェニル) - 4 - (2,4 - ジフルオロフェノキシ) フェニル) シクロプロパンカルボン酸エチル
- ・ 2 - (4 - (4 - アミノスルホニルフェニル) - 3 - (2,4 - ジフルオロフェノキシ) フェニル) 酢酸
- 10   ・ 5 - シアノ - 2 - (3 - ヒドロキシシクロヘキシルオキシ) - 4' - メチルスルホニル - 1,1' - ビフェニル
- ・ 4' - アミノスルホニル - 5 - シアノ - 2 - (3 - ヒドロキシシクロヘキシルオキシ) - 1,1' - ビフェニル
- 15   ・ 5 - シアノ - 2 - (4 - メチルフェノキシ) - 4' - メチルスルホニル - 1,1' - ビフェニル
- ・ 4' - アミノスルホニル - 5 - シアノ - 2 - (4 - メチルフェノキシ) - 1,1' - ビフェニル
- ・ 5 - シアノ - 4' - メチルスルホニル - 2 - (2 - オキソシクロペンチル) メチル - 1,1' - ビフェニル
- 20   ル - 1,1' - ビフェニル
- ・ 5 - シアノ - 2 - (2 - エチル - 3 - オキソブチル) - 4' - メチルスルホニル - 1,1' - ビフェニル
- ・ 5 - シアノ - 2 - (2 - エチル - 3 - オキソブテニル) - 4' - メチルスルホニル - 1,1' - ビフェニル
- 25   ・ 5 - シアノ - 2 - (2 - エチル - 3 - ヒドロキシブチル) - 4' - メチルスルホニル - 1,1' - ビフェニル
- ・ 2 - (2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 5 - フェノキシフェニル) 酪酸
- ・ 3 - (1 - (3 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 4 - フェノキシ) フェ

ニル) シクロプロピルプロピオン酸

・ 1 - (3 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 4 - フェノキシフェネチル)

シクロプロパンカルボン酸

・ 4 - (3 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 4 - フェノキシフェニル) -

5 2 - ヒドロキシメチル酪酸

・ 4 - (3 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 4 - フェノキシフェニル) -

4 - ヒドロキシメチル酪酸

・ 4 - (3 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 4 - (フェノキシフェニル)

吉草酸

10 ・ 4 - (3 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 4 - フェノキシフェニル) -

2 - メチル酪酸

・ 4 - (3 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 4 - フェノキシフェニル) シ

クロヘキサンカルボン酸

・ 5 - ヒドロキシイミノ - 4' - メチルスルホニル - 2 - フェノキシ - 1,1' - ビ

15 フェニル

・ 5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル - 4' - メチルスルホニル - 2

- フェノキシ - 1,1' - ビフェニル

・ 1 - (3 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 4 - フェノキシベンジル) -

4 - ピペリジンカルボン酸

20 ・ 5 - シアノ - 2 - (1 - メチル - 2 - オキソプロピルオキシ) - 4' - メチルス  
ルホニル - 1,1' - ビフェニル

・ 4' - アミノスルホニル - 5 - シアノ - 2 - (1 - メチル - 2 - オキソプロピル  
オキシ) - 1,1' - ビフェニル

・ 4' - アミノスルホニル - 5 - シアノ - 2 - (2 - オキソシクロペンチル) メチ

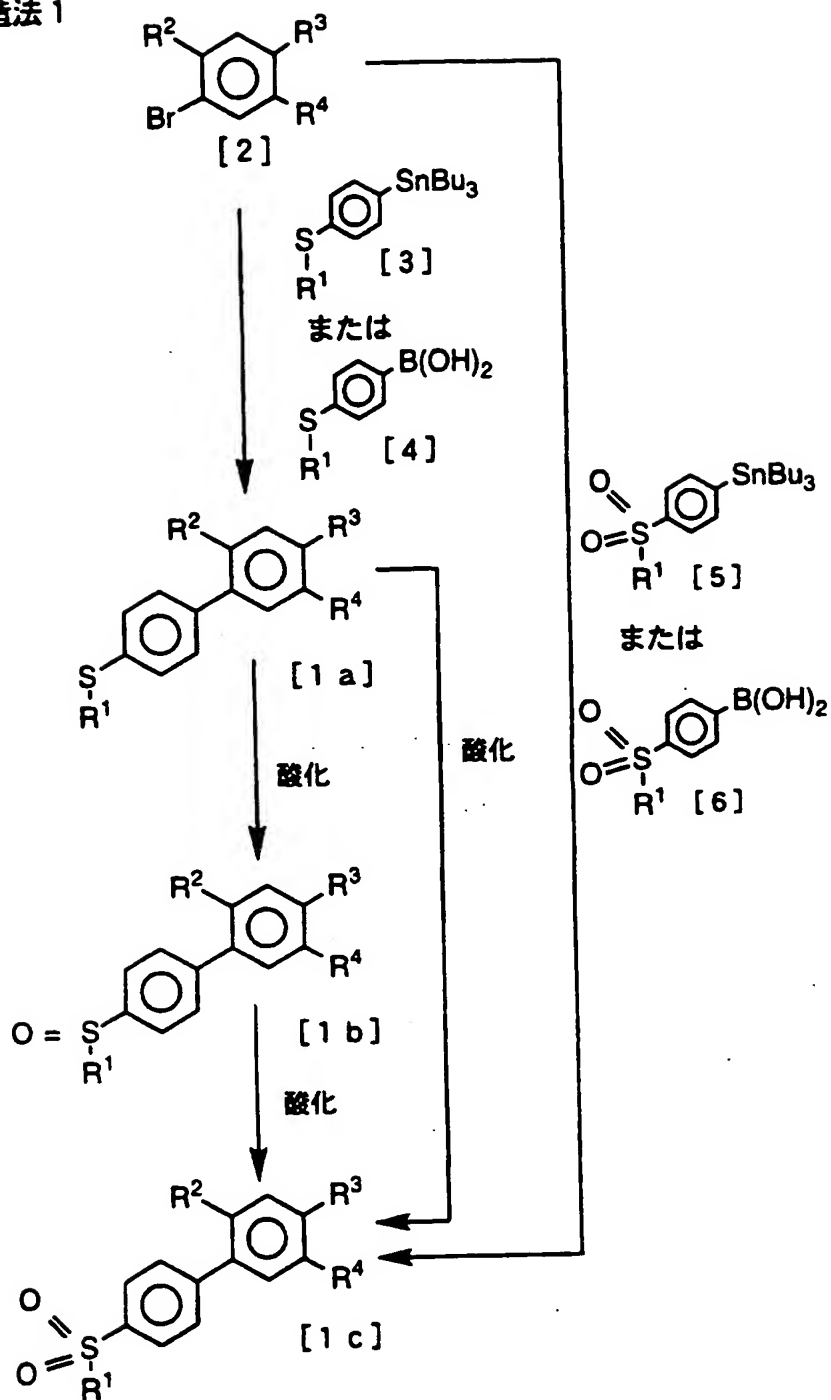
25 ル - 1,1' - ビフェニル

つぎに、本発明化合物の製造法について説明する。

一般式 [1] のビフェニル誘導体またはその塩は、たとえば、つぎに示す製造法にしたがって製造することができる。



## 製造法 1



「式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ は、前記したと同様の意味を有し、Buは、ブチル基を意味する。」

一般式 [1a]、[1b]、[1c] および [2] の化合物の塩としては、一般式 [1] の化合物で説明したと同様の塩が挙げられる。

一般式 [1a] の化合物は、たとえば、日本化学会誌、第 3 号、第 520-526 頁 (1985 年) 記載の方法などにより得ることができる。具体的には、たとえば、一般式 [2] の化合物を一般式 [3] の化合物と触媒であるパラジウム配位化合物の存在下または不存在下に反応させることにより得ることができる。この反応で  
5 使用されるパラジウム配位化合物としては、たとえば、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム(0)、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム(II)クロリド、ベンジル (クロロ) ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム(II)および酢酸パラジウム(II)などが挙げられる。触媒の使用量は、一般式 [2] の化合物に対して、0.001-1 倍モルであればよく、好ましくは、0.01-0.05 倍モルであればよい。この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であれば特に限定されないが、たとえば、ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素；ジオキサンおよびテトラヒドロフランなどのエーテル類；クロロホルムおよび塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素類；メタノールおよびエタノールなどのアルコール類；酢酸エチルなどのエステル類；N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類など  
15 が挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。この反応は、通常、40℃から還流下、好ましくは、70-120℃で、30 分-72 時間、好ましくは、1-5 時間、実施すればよい。

また、一般式 [1a] の化合物は、たとえば、テトラヘドロロンレターズ、第 28 巻、  
20 第 5093-5096 頁 (1987 年) に記載の方法などによっても得ることができる。具体的には、たとえば、一般式 [2] の化合物と一般式 [4] の化合物を反応させることによって得ることができる。この反応は、通常、塩基の存在下にパラジウム配位化合物を触媒として使用して行なえばよい。

また、 $R^2$  がスチリル基である一般式 [1a] の化合物は、一般式 [2] の化合物  
25 の  $R^2$  に対応する基がホルミル基である化合物を一般式 [4] の化合物と同様に反応させ、ついで、一般式 [1a] の化合物の  $R^2$  に対応するホルミル基を常法により、スチリル基に変換することにより得ることができる。この反応で使用されるパラジウム配位化合物としては、たとえば、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム(0)、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム(II)クロリド、ベンジ

ル(クロロ)ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)および酢酸パラジウム(II)などが挙げられる。触媒の使用量は、一般式〔2〕の化合物に対して、0.001-1倍モルであればよく、好ましくは、0.01-0.05倍モルであればよい。この反応に使用される塩基としては、炭酸水素ナトリウムおよび炭酸ナトリウムなどの炭酸アルカリ、水酸化ナトリウムおよび水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ、ナトリウムメトキシドおよびナトリウムエトキシドなどのアルカリ金属アルコールート並びにトリエチルアミンおよびピリジンなどの有機塩基などが挙げられる。塩基の使用量は、一般式〔2〕の化合物に対して、1-10倍モルであればよく、好ましくは、2-4倍モルであればよい。この反応で使用される溶媒としては、  
10 反応に悪影響を及ぼさない溶媒であれば特に限定されないが、たとえば、ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素；ジオキサンおよびテトラヒドロフランなどのエーテル類；クロロホルムおよび塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素類；メタノールおよびエタノールなどのアルコール類；N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類並びに水などが挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。この反応は、通常、40℃から還流下、好ましくは、70-120℃で、30分-72時間、好ましくは、1-5時間、実施すればよい。

一般式〔1c〕の化合物は、たとえば、日本化学会誌、第3号、第520-526頁(1985年)記載の方法などにより得ることができる。具体的には、たとえば、一般式〔2〕  
20 の化合物に一般式〔5〕の化合物を反応させることによって得ることができる。この反応は、通常、触媒としてパラジウム配位化合物を使用して行なう。この反応で使用されるパラジウム配位化合物としては、たとえば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド、ベンジル(クロロ)ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)および酢酸パラジウム(II)などが挙げられる。触媒の使用量は、一般式〔2〕の化合物に対して、0.001-1倍モルであればよく、好ましくは、0.01-0.05倍モルであればよい。この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であれば特に限定されないが、たとえば、ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素；ジオキサンおよびテトラヒドロフランなどのエーテル類；  
25

- クロロホルムおよび塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素類；メタノールおよびエタノールなどのアルコール類；酢酸エチルなどのエステル類；N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；並びにジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類が挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。
- 5 この反応は、通常、40℃から還流下、好ましくは、70-120℃で、30分-72時間、好ましくは、1-5時間、実施すればよい。

- 一般式 [1c] の化合物は、たとえば、テトラヘドロンレターズ、第 28 巻、第 5093-5096 頁 (1987 年) に記載の方法などによっても得ることができる。具体的には、たとえば、一般式 [2] の化合物と一般式 [6] の化合物を反応させることによ
- 10 て得ることができる。この反応は、通常、塩基の存在下にパラジウム配位化合物を触媒として使用して実施すればよい。この反応で使用されるパラジウム配位化合物としては、たとえば、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム(0)、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム(II)クロリド、ベンジル (クロロ) ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム(II)および酢酸パラジウム(II)などが挙げ
- 15 られる。触媒の使用量は、一般式 [2] の化合物に対して、0.001-1 倍モルであればよく、好ましくは、0.01-0.05 倍モルであればよい。この反応に使用される塩基としては、炭酸水素ナトリウムおよび炭酸ナトリウムなどの炭酸アルカリ；水酸化ナトリウムおよび水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ；ナトリウムメトキシドおよびナトリウムエトキシドなどのアルカリ金属アルコール並びにトリ
- 20 エチルアミンおよびピリジンなどの有機塩基などが挙げられる。塩基の使用量は、一般式 [2] の化合物に対して、1-10 倍モルであればよく、好ましくは、2-4 倍モルであればよい。この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であれば特に限定されないが、たとえば、ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素；ジオキサンおよびテトラヒドロフランなどの
- 25 エーテル類；クロロホルムおよび塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素類；メタノールおよびエタノールなどのアルコール類；N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類並びに水などが挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。この反応は、通常、40℃から還流下、好ましくは、70-120℃で、30分-72時間、好ましくは、

1-5時間、実施すればよい。

一般式 [1b] の化合物は、たとえば、一般式 [1a] の化合物を酸化することによって得ることができる。この反応で使用される酸化剤としては、通常使用される酸化剤であれば、特に限定されないが、たとえば、トリフルオロ過酢酸、過酢酸、過安息香酸およびm-クロロ過安息香酸などの過酸；過酸化水素；クロム酸並びに過マンガン酸カリウムなどが挙げられる。酸化剤の使用量は、一般式 [1a] の化合物に対して、0.5-1.5 倍モルであればよく、好ましくは、0.8-1.2 倍モルであればよい。この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であれば特に限定されないが、たとえば、ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；塩化メチレンおよびクロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；メタノールおよびエタノールなどのアルコール類；酢酸エチルなどのエステル類；蟻酸および酢酸などの有機酸並びに水などが挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。この反応は、通常、0℃から還流下、好ましくは、0-30℃で、30分-24時間、好ましくは、30分-2時間実施すればよい。

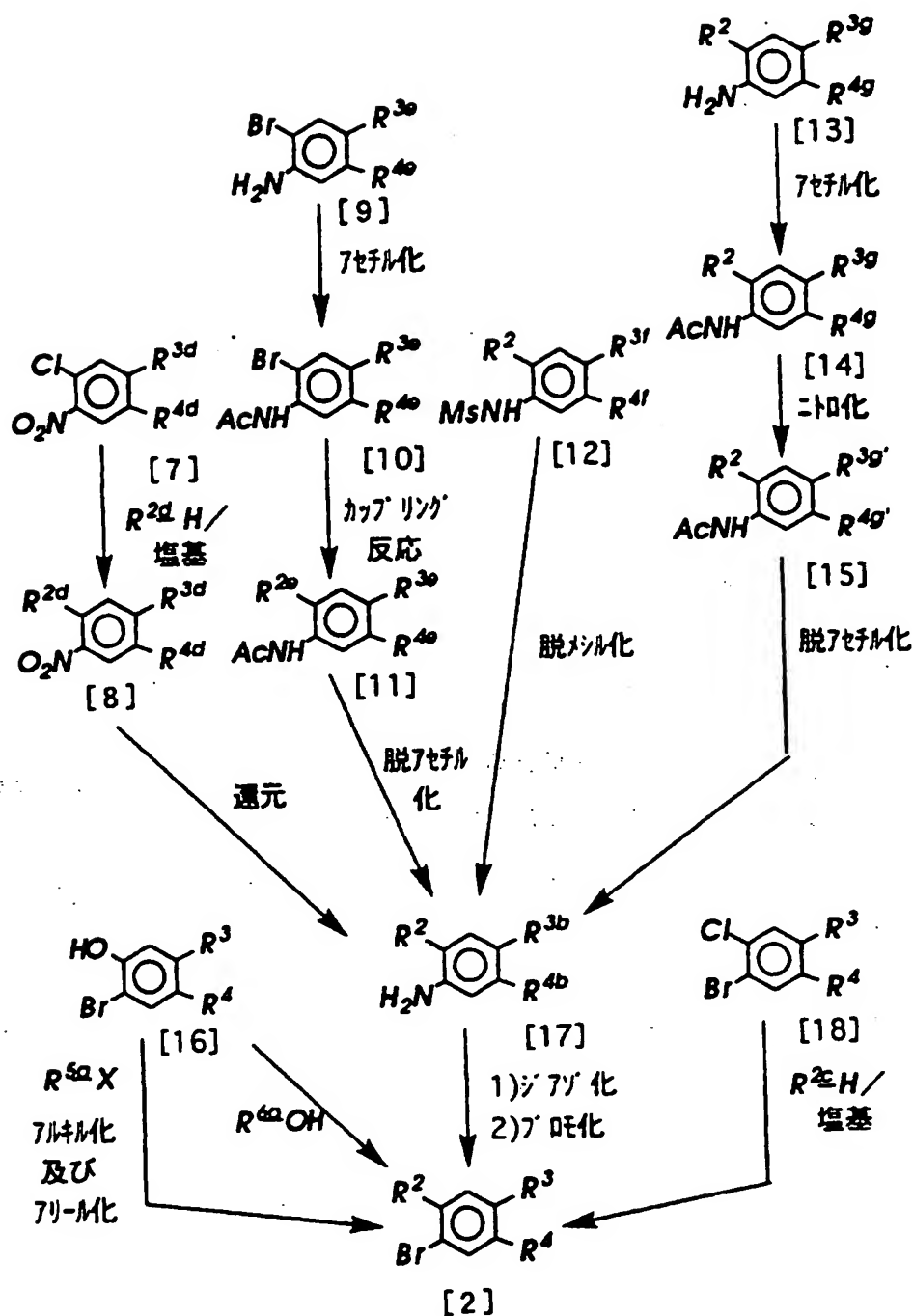
また、一般式 [1c] の化合物は、たとえば、一般式 [1a] または [1b] の化合物を酸化することによっても得ることができる。この反応で使用される酸化剤としては、通常使用される酸化剤であれば、特に限定されないが、たとえば、トリフルオロ過酢酸、過酢酸、過安息香酸およびm-クロロ過安息香酸などの過酸；過酸化水素；クロム酸並びに過マンガン酸カリウムなどが挙げられる。酸化剤の使用量は、一般式 [1a] の化合物に対して、1.5-5 倍モルであればよく、好ましくは、1.5-2.5 倍モルであればよい。この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であれば特に限定されないが、たとえば、ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；塩化メチレンおよびクロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；メタノールおよびエタノールなどのアルコール類；酢酸エチルなどのエステル類；蟻酸および酢酸などの有機酸並びに水などが挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。この反応は、通常、0℃から還流下、好ましくは、0-30℃で、30分-24時間、好ましくは、30分-2時間で実施すればよい。

一般式 [1a]、[1b] および [1c] の化合物において、アミノ基、ヒドロキシル基またはカルボキシル基を有する化合物は、予め、これらの基を通常の保護基で保護しておき、反応後、必要に応じて自体公知の方法でこれらの保護基を脱離することもできる。

- 5    このようにして得られた一般式 [1] の化合物またはその塩は、たとえば、過安息香酸、二酸化マンガンまたは重クロム酸などを使用した酸化反応、接触還元、水素化リチウムアルミニウムなどの水素化物による還元および鉄などの金属を使用した還元反応、ウォルフ(Wolff)転移などの転移反応、アルキル化、アシル化、アミド化、スルホニル化、環化、ニトリルのアミジンへの変換などの置換反応、
- 10   四臭化炭素、オキシ塩化リン、三塩化リン、五塩化リンまたは塩化チオニルなどを使用したハロゲン化反応、脱水反応または酸加水分解、アルカリ加水分解などの加水分解反応などの自体公知の反応に付すことによって、または、それらを適宜組み合わせることによって、他の一般式 [1] の化合物またはその塩に誘導することができる。また、抽出、晶出およびカラムクロマトグラフィーなどの常法
- 15   にしたがって単離精製することができる。

つぎに、本発明化合物の原料の製造法について説明する。

一般式 [2] のプロモフェニル誘導体またはその塩は、たとえば、つぎに示す製造法にしたがって製造することができる。



「式中、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ および $\text{R}^4$ は、前記したと同様の意味を有し、 $\text{R}^{3a}$ は、置換されていてもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキルスルホニル、シクロアルキル、アリール、アルアルキルまたは複素環式基を； $\text{R}^{2a}$ は、置換されていてもよいアリール基または一般式 $-\text{Z}'-\text{R}^5$ （式中、 $\text{R}^5$ は、前記したと同様の意味を有し、 $\text{Z}'$ は、酸素原子、硫黄原子、置換されていてもよいイミノ基を示す。）

で表わされる基を； $R^{2d}$ は、一般式  $-Z^{2e}-R^{2f}$  (式中、 $R^{2f}$ は、前記したと同様の意味を有し、 $Z^{2e}$ は、酸素原子、硫黄原子を示す。) で表わされる基を； $R^{3b}$  および  $R^{4b}$ は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、アジド基、ニトロ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基、アシル基、アルコキシカルボニル基または置換されていてもよいアルキル、アルケニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルオキシ、アルキルスルホニルアミノ、アリールオキシ、シクロアルキル、カルバモイル、スルファモイル、アシルアミノ、オキサロ、アルコキシオキサリル、アルコキシオキサリルアミノ、窒素原子を介して結合する含窒素複素環式カルボニル、  
 5 アリールもしくは複素環式基を； $R^{2e}$ は、置換されていてもよいアリール基を； $R^{3d}$  および  $R^{4d}$ は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基、アシル基、アルコキシカルボニル基または置換されていてもよいアルキル、アルケニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルオキシ、アルキルスルホニルアミノ、アリールオキシ、シクロアルキル、カルバモイル、スルファモイル、  
 15 アシルアミノ、オキサロ、アルコキシオキサリル、アルコキシオキサリルアミノ、窒素原子を介して結合する含窒素複素環式カルボニル、アリールもしくは複素環式基を； $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 、 $R^{3e}$ 、 $R^{3f}$  および  $R^{3g}$ は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、アジド基、ニトロ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基、アシル基、アルコキシカルボニル基または置換されていてもよいアルキル、アルケニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、アリールオキシ、シクロアルキル、カルバモイル、スルファモイル、オキサロ、窒素原子を介して結合する含窒素複素環式カルボニル、アリールもしくは複素環式基を； $R^{3f}$  および  $R^{3g}$ は、一方がニトロ基であり、他方が水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、アジド基、ニトロ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基、アシル基、アルコキシカルボニル基または置換されていてもよいアルキル、アルケニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、アリールオキシ、シクロアルキル、カルバモイル、スルファモイル、オキサ



ロ、窒素原子を介して結合する含窒素複素環式カルボニル、アリールもしくは複素環式基を； $R^4$ は、置換されていてもよい低級アルキルもしくはシクロアルキル基を；Xは、ハロゲン原子を；Acは、アセチル基を；Msは、メシル基を示す。」

- 5 一般式〔2〕の化合物は、たとえば、一般式〔16〕の化合物をアルキルハライドあるいはアリールハライドなどのハロゲン化物と、塩基の存在下または不存在下に反応させることにより得ることができる。この反応で使用されるハロゲン化物としては、たとえば、ヨウ化メチル、シクロヘキシルブロミドおよびプロモベンゼンなどが挙げられ、その使用量は、一般式〔16〕の化合物に対して1-5倍
- 10 モルであればよい。この反応に使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればとくに限定されないが、たとえば、N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；アセトンなどのケトン類；メタノール、エタノールなどのアルコール類；水；コリジンなどが挙げられ、これらの溶媒は、一種または二種以上混合して使用してもよい。この
- 15 反応で使用される塩基としては、たとえば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドおよびカリウム tert-ブトキシドなどのアルカリ金属アルコキシド；水素化ナトリウムおよび水素化カリウムなどのアルカリ金属水素化物；炭酸カリウムおよび炭酸ナトリウムなどのアルカリ金属炭酸塩、水酸化ナトリウムおよび水酸化カリウムなどの水酸化アルカリなどが挙げられる。塩基の使用量は、一般式
- 20 〔16〕の化合物に対して、1-3倍モルであればよい。この反応で使用される触媒としては、たとえば、銅粉、酸化第一銅、塩化第一銅、8-ヒドロキシキノリン-塩化第一銅などが挙げられ、触媒の使用量は、一般式〔16〕の化合物に対して0.01-2倍モルであればよい。この反応は、通常、-20-160℃で、30分-24時間実施すればよい。また、この反応において、ハロゲン化物の代わりにジフェニ
- 25 ルヨードニウムブロミドおよびジフェニルヨードニウムクロリドを使用すれば、 $R^2$ がフェノキシである一般式〔2〕の化合物を得ることができる。

また、一般式〔2〕の化合物は、一般式〔16〕の化合物をアルコール、トリフェニルホスフィンおよびジエチルアゾジカルボキシレートなどの存在下、光延反応を行うことにより得ることができる。この反応で使用されるアルコールとしては、

好ましくは、イソプロピルアルコールおよびシクロヘキサノールなどが挙げられる。この反応で使用されるアルコール、トリフェニルホスフィンおよびジエチルアゾカルボキシレートの使用量は、一般式 [16] の化合物に対し、1-3 倍モルであればよい。また、この反応に使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であれば特に限定されないが、たとえば、ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジオキサンおよびテトラヒドロフランなどのエーテル類；クロロホルムおよび塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素類；N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられ、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。この反応は、通常、-20℃から還流下、好ましくは、-20-50℃で、30分-24 時間、好ましくは、30 分-4 時間実施すればよい。

一般式 [16] の化合物は、たとえば、ジャーナル・オブ・ケミカル・ソサイエティ・パーキン 1 (J.Chem.Soc.Perkin I)、第 802-804 頁 (1977 年) などに記載の方法などにより製造することができる。

また、一般式 [2] の化合物は、たとえば、一般式 [17] の化合物を亜硝酸化合物と、酸の存在下または不存在下に反応させ、つぎに、得られた化合物を臭化第一銅と反応させることによって得ることができる。この反応で使用される亜硝酸化合物としては、亜硝酸ナトリウムおよび亜硝酸カリウムなどの亜硝酸アルカリ金属；並びに亜硝酸第三級ブチルなどの亜硝酸アルキルなどが挙げられる。亜硝酸化合物の使用量は、一般式 [17] の化合物に対して 0.5-5 倍モルであればよい。この反応で使用される酸としては、塩酸および硫酸などが挙げられ、その使用量は、一般式 [17] の化合物に対して 1-50 倍モルであればよい。この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればとくに限定されないが、たとえば、水、酢酸、テトラヒドロフラン、ジオキサンおよびアセトニトリルなどが挙げられ、これらの溶媒は一種または二種以上混合して使用してもよい。この反応は、-20-50℃で、30 分-24 時間実施すればよい。

つぎに、得られた化合物は、臭化ナトリウムなどのハロゲン化アルカリ金属および臭化水素酸などとの無機酸の存在下に反応させることができる。この反応に使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればとくに限定さ

れないが、たとえば、水、酢酸、テトラヒドロフランおよびジオキサンなどが挙げられ、これらの溶媒は、一種または二種以上混合して使用してもよい。この反応は、反応温度は、とくに限定されないが、たとえば、冷却下または加温下に、30分-24時間実施すればよい。

- 5     また、一般式〔2〕の化合物は、一般式〔18〕の化合物を塩基の存在下または不存在下、触媒の存在下または不存在下にアルコール類、フェノール類またはチオフェノール類などと反応させることにより得ることができる。この反応に使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればとくに限定されないが、たとえば、N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；アセトンなどのケトン類；メタノールおよびエタノールなどのアルコール類；コリジンなどが挙げられ、これらの溶媒は、一種または二種以上混合して使用してもよい。この反応に使用される塩基としては、たとえば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドおよびカリウムtert-ブトキシドなどのアルカリ金属アルコキシド；水素化ナトリウムおよび水素化カリウムなどのアルカリ金属水素化物；炭酸カリウムおよび炭酸ナトリウムなどのアルカリ金属炭酸塩、水酸化ナトリウムおよび水酸化カリウムなどの水酸化アルカリなどが挙げられ、その使用量は、一般式〔18〕の化合物に対して1-3倍モルであればよい。この反応に使用されるアルコール類、フェノール類およびチオフェノール類としては、たとえば、2,4-ジフルオロフェノール、2,4-ジフルオロチオフェノールおよびエタノールなどが挙げられ、その使用量は、一般式〔18〕  
10     に対して1-5倍モルであればよい。この反応に使用される触媒としては、銅粉、酸化第一銅、塩化第一銅および8-ヒドロキシキノリン-塩化第一銅などが挙げられ、触媒の使用量は、一般式〔18〕の化合物に対して0.01-2倍モルであればよい。この反応は、通常、-20-160℃で、30分-24時間実施すればよい。

- 25     一般式〔18〕の化合物は、たとえば、ザ・ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J.Org.Chem.)、第44巻、第11号、第1784-1787頁(1979年)などに記載の方法などにより製造することができる。

一般式〔17〕の化合物は、一般式〔8〕の化合物を還元することにより得ることができる。この反応は、通常のニトロ基のアミノ基への還元方法を使用すれば

よく、たとえば、パラジウム-炭素、ラネーニッケルまたは白金を使用する接触還元による方法、鉄や錫を使用する方法、硫化ナトリウム-塩化アンモニウムを使用する方法などが挙げられる。たとえば、鉄を使用する場合、その使用量は、一般式〔8〕の化合物に対して0.1-20倍モルであればよく、反応促進剤として、  
5 塩化アンモニウムなどが使用され、その使用量は、一般式〔8〕の化合物に対して、0.1-3倍モルであればよい。この反応に使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればとくに限定されないが、たとえば、メタノールおよびエタノールなどのアルコール類；ジオキサンおよびテトラヒドロフランなどのエーテル類；水；酢酸およびアセトニトリルなどが挙げられ、これらの溶媒は、  
10 一種または二種以上混合して使用してもよい。この反応は、通常、-20-160℃で、30分-24時間実施すればよい。

一般式〔8〕の化合物は、たとえば、一般式〔7〕の化合物をアルコール類、フェノール類またはチオフェノール類と塩基の存在下あるいは不存在下、触媒の存在下または不存在下に反応させることにより得ることができる。この反応に使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればとくに限定されないが、たとえば、N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；アセトンなどのケトン類；メタノールおよびエタノールなどのアルコール類；コリジンなどが挙げられ、これらの溶媒は、一種  
15 または二種以上混合して使用してもよい。この反応に使用される塩基としては、たとえば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドおよびカリウム tert-ブトキシドなどのアルカリ金属アルコキシド；水素化ナトリウムおよび水素化カリウムなどのアルカリ金属水素化物；炭酸カリウムおよび炭酸ナトリウムなどのアルカリ金属炭酸塩；水酸化ナトリウムおよび水酸化カリウムなどの水酸化アルカリなどが挙げられる。塩基の使用量は、一般式〔7〕の化合物に対して1-3倍  
20 モルであればよい。この反応に使用されるアルコール類、フェノール類およびチオフェノール類としては、たとえば、2,4-ジフルオロフェノール、2,4-ジフルオロチオフェノールおよびエタノールなどが挙げられ、その使用量は、一般式〔7〕の化合物に対して1-5倍モルであればよい。この反応に使用される触媒としては、銅粉、酸化第一銅、塩化第一銅、8-ヒドロキシキノリン-塩化第一

銅などが挙げられ、触媒の使用量は、一般式〔7〕の化合物に対して 0.01－2 倍モルであればよい。この反応は、通常、-20－160℃で、30 分－24 時間実施すればよい。

一般式〔7〕の化合物は、たとえば、ケミカル・ファーマシューティカル・ブ  
5 ルチン (Chem.Pharm.Bull)、第 40 巻、第 9 号、第 2399－2409 頁 (1992 年) など  
に記載の方法などにより製造することができる。

一般式〔17〕の化合物は、一般式〔11〕の化合物を酸の存在下に脱アセチル化  
反応に付すことにより得ることができる。この反応に使用される溶媒としては、  
たとえば、水および水－有機溶媒 (たとえば、メタノール、エタノール、ジオキ  
10 サンおよびテトラヒドロフランなどが挙げられる) の混合溶媒などが挙げられる。  
この反応に使用される酸としては、塩酸および硫酸などの鉱酸；p-トルエンスル  
ホン酸などの有機酸が挙げられる。酸の使用量は、一般式〔11〕の化合物に対し  
て 0.1－50 倍モルであればよい。この反応は、通常、0－150℃で、30 分－24 時間  
実施すればよい。

15 一般式〔10〕の化合物は、一般式〔9〕の化合物を、塩基の存在下または不存  
在下、溶媒の存在下または不存在下にアセチル化反応に付すことにより得ること  
ができる。この反応に使用されるアセチル化剤としては、無水酢酸およびアセチ  
ルクロリドなどが挙げられる。アセチル化剤の使用量は、一般式〔9〕の化合物  
に対して、1－5 倍モルであればよい。この反応に使用される溶媒としては、反  
20 応に悪影響を及ぼさない溶媒であればとくに限定されないが、たとえば、塩化メ  
チレン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；N,N-ジメチルホルムアミ  
ドおよびN,N-ジメチルアセタミドなどのアミド類；メタノールおよびエタノー  
ルなどのアルコール類；ジオキサンおよびテトラヒドロフランなどのエーテル  
類；酢酸エチルなどのエステル類；アセトニトリルなどのニトリル類などが挙げ  
25 られ、これらの溶媒は、一種および二種以上混合して使用してもよい。この反応  
に使用される塩基としては、たとえば、ジメチルアミノピリジン、トリエチルア  
ミンおよびピリジンなどの有機アミン類；炭酸カリウムおよび炭酸ナトリウムな  
どのアルカリ金属炭酸塩などが挙げられる。塩基の使用量は、一般式〔9〕の化  
合物に対して、1－3 倍モルであればよい。

一般式 [11] の化合物は、一般式 [10] の化合物をアリールトリブチルチンまたはアリールホウ酸とカップリング反応を行なうことにより得ることができる。この反応は、一般式 [1a] の化合物の製造と同様な条件で実施し、通常、40-160℃で、30分-24時間実施すればよい。

- 5 一般式 [17] の化合物は、一般式 [12] の化合物を溶媒の存在下または不存在下、酸存在下に脱メシル化反応に付すことにより得ることができる。この反応に使用される酸としては、メタンスルホン酸およびポリリン酸などが挙げられる。酸の使用量は、一般式 [12] の化合物に対して、1-100倍モルであればよい。この反応に使用される溶媒としては、ベンゼンおよびトルエンなどの芳香族炭化水素類；塩化メチレンおよびジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素などが挙げ
- 10 られる。この反応は、通常、0-150℃で、30分-24時間実施すればよい。

一般式 [12] の化合物は、たとえば、ケミカル・ファーマシューティカル・ブルチン (Chem.Pharm.Bull)、第40巻、第9号、第2399-2409頁 (1992年) などに記載の方法などにより製造することができる。

- 15 一般式 [17] の化合物は、一般式 [15] の化合物を酸の存在下に脱アセチル化反応に付すことにより得ることができる。この反応に使用される溶媒としては、たとえば、水および水-有機溶媒 (たとえば、メタノール、エタノール、ジオキサンおよびテトラヒドロフランなどが挙げられる) の混合溶媒などが挙げられる。この反応に使用される酸触媒としては、塩酸および硫酸などの鉱酸；p-トルエンスルホン酸などの有機酸が挙げられる。酸触媒の使用量は、一般式 [15] の化合物
- 20 に対して0.1-50倍モルであればよい。この反応は、通常、0-150℃で、30分-24時間実施すればよい。

- 一般式 [15] の化合物は、一般式 [14] の化合物を溶媒の存在下または不存在下に通常のニトロ化に付すことにより得ることができる。この反応に使用される
- 25 ニトロ化剤としては、濃硝酸、硝酸および無水酢酸の混酸；硝酸および硫酸の混酸などが挙げられる。ニトロ化剤の使用量は、一般式 [14] の化合物に対して1-5倍モルであればよい。この反応に使用される溶媒としては、たとえば、酢酸などが使用され、通常、0-150℃で、10分-24時間実施すればよい。

一般式 [14] の化合物は、一般式 [13] の化合物を塩基の存在下または不存在

- 下にアセチル化に付すことにより得ることができる。この反応に使用されるアセチル化剤としては、無水酢酸およびアセチルクロリドなどが挙げられる。アセチル化剤の使用量は、一般式 [13] の化合物に対して 1-5 倍モルであればよい。
- この反応に使用される塩基としては、たとえば、トリエチルアミンおよびピリジンなどの有機アミン類；炭酸カリウムおよび炭酸ナトリウムなどのアルカリ金属炭酸塩などが挙げられる。塩基の使用量は、一般式 [13] の化合物に対して 1-3 倍モルであればよい。この反応に使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればとくに限定されないが、たとえば、塩化メチレンおよびクロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；N,N-ジメチルホルムアミドおよびN,N-ジメチルアセタミドなどのアミド類；メタノールおよびエタノールなどのアルコール類；ジオキサンおよびテトラヒドロフランなどのエーテル類；酢酸エチルなどのエステル類；アセトニトリルなどのニトリル類などが挙げられ、これらの溶媒は、一種または二種以上混合して使用してもよい。この反応は、通常、-20-160℃で、10分-24時間実施すればよい。
- 一般式 [13] の化合物は、たとえば、特開平 2-268 号に記載の方法などにより製造することができる。

一般式 [2] および [7] - [18] の化合物の塩としては、一般式 [1] の化合物で説明したと同様の塩が挙げられる。

- 一般式 [2] および [7] - [18] の化合物またはそれらの塩において、異性体（たとえば、光学異性体、幾何異性体および互変異性体など）が存在する場合、本発明は、それらすべての異性体を包含し、また、すべての結晶形および水和物におよぶものである。

- 一般式 [2] および [7] - [18] の化合物またはそれらの塩において、アミノ基、ヒドロキシル基またはカルボキシル基を有する化合物は、予め、これらの基を通常のプロテクト基で保護しておき、反応後、必要に応じて自体公知の方法でこれらの保護基を脱離することもできる。

このようにして得られた一般式 [2] および [7] - [18] の化合物またはそれらの塩は、たとえば、過安息香酸、二酸化マンガンの重クロム酸などを使用した酸化反応、接触還元、水素化リチウムアルミニウムなどの水素化物による

還元および鉄などの金属を使用した還元反応、ウォルフ(Wolff)転移などの転移反応、アルキル化、アシル化、アミド化、スルホニル化、環化、ニトリルのアミジンへの変換などの置換反応、四臭化炭素、オキシ塩化リン、三塩化リン、五塩化リンまたは塩化チオニルなどを使用したハロゲン化反応、脱水反応または酸加水分解、アルカリ加水分解などの加水分解反応などの自体公知の反応に付すことによって、または、それらを適宜組み合わせることによって、他の一般式〔2〕および〔7〕－〔18〕の化合物またはその塩に誘導することができる。また、抽出、晶出およびカラムクロマトグラフィーなどの常法にしたがって単離精製することができる。

- 10 本発明化合物を医薬として使用する場合、通常知られている方法で製剤化すればよく、通常製剤化に使用される賦形剤、担体および希釈剤などの製剤補助剤を適宜混合してもよく、これらは、常法にしたがって、錠剤、カプセル剤、散剤、シロップ、顆粒剤、丸剤、懸濁剤、乳剤、液剤、粉体制剤、坐剤、軟膏剤または注射剤などの形態で経口または非経口で投与することができる。また、投与方法、
- 15 投与量および投与回数は、患者の年齢、体重および症状に応じて適宜選択することができ、通常成人に対しては、1日当たり、約0.05－1000mg/kg程度で、経口または非経口的投与（たとえば、注射、点滴または直腸部位への投与など）により、これを1回または数回に分割して投与すればよい。

つぎに、本発明における化合物の薬理作用を説明する。

20 試験例1 COX-1および2の活性抑制率の測定

COX-1としてヒツジ精囊腺ミクロソーム（エドマンテクノロジー社製）、COX-2としてヒツジ胎盤由来COX-2精製品（カイマンケミカル社製）を使用する。これらによるアラキドン酸からPGE<sub>2</sub>への転換率を酵素活性とする。

- 25 COX-1活性の測定条件は、プロカシーニ（Procaccini）らの方法〔バイオケミカル・ファーマコロジー（Biochem.Pharmacol.）、第26巻、第1051-1057頁（1977年）〕に準じて行なう。すなわち、最終濃度100 μg/mlのヒツジ精囊腺ミクロソーム、5 mM エピネフリン、5 mM グルタチオンを含む50mM トリス緩衝液（pH8.0）0.5mlに、ジメチルスルホキシドに溶解させた被験化合物（最終濃度1または100 μg/ml）を加えた後、37℃で、2分間前処置を行なう。0.04 μCi[1-<sup>14</sup>C]アラキド



ン酸（アマシャム社製）を含む 10nmol アラキドン酸を添加し（最終濃度 20  $\mu$  M）、37℃で、4 分間反応させる。

- COX-2 活性の測定条件は、ミチエル (Mitchell) らの方法 [プロシーディングズ・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・ジ・ユナイテッド・ステーズ・オブ・アメリカ (Proc.Natl.Acad.Sci.USA)、第 90 巻、第 11693-11697 頁 (1993 年)] に準じて行なう。すなわち、最終濃度 5  $\mu$  g/ml (10 単位/ml) のヒツジ胎盤由来 COX-2 精製品、5 mM エピネフリン、5 mM グルタチオン、1  $\mu$  M ヘマチンを含む 50mM トリス緩衝液 (pH8.0) 0.5ml に、ジメチルスルホキシドに溶解させた被験化合物（最終濃度 1 または 100  $\mu$  g/ml）を加えた後、37℃で、2 分間前処置を行なう。0.04  $\mu$  Ci [ $1-^{14}$ C]アラキドン酸（アマシャム社製）を含む 3.3nmol アラキドン酸を添加し（最終濃度 6.6  $\mu$  M）、37℃で、4 分間反応させる。

- COX 活性の測定は、柳と小松の方法 [バイオケミカル・ファーマコロジー (Biochem.Pharmacol.)、第 25 巻、第 937-941 頁 (1976 年)] に準じて行なう。すなわち、反応液に n-ヘキサン/酢酸エチル (2:1) の混合液 2 ml を加え、反応を停止させ、遠心分離によりアラキドン酸を有機層に抽出する。同様の抽出操作を 2 回繰り返した後、水層にエタノール 1 ml を加え、攪拌した後、遠心によって得られた上清全量を液体シンチレーションカウンター用バイアルに移し、PGE<sub>2</sub> 分画とする。回収した有機層をアラキドン酸分画とし、その 1 ml を液体シンチレーションカウンター用バイアルに分取する。それぞれの分画の放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定し、全放射活性のうち PGE<sub>2</sub> 分画の放射活性の割合を算出する。これを PGE<sub>2</sub> 転換率とし、最終濃度 1 % のジメチルスルホキシドのみを含むコントロールに対する被験化合物による変換率の低下を、COX 活性抑制率で表わす。その結果を表 1 に示す。

表 1

実施例 No. COX-1 抑制率 COX-2 抑制率		
6	-	+
7	-	++

	9	-	+++
	10(1)	-	+++
	10(3)	-	+++
	10(6)	-	++
5	10(7)	-	++
	10(9)	-	++
	10(13)	-	+++
	10(14)	-	+++
	10(15)	-	+++
10	10(18)	-	+++
	10(20)	-	+++
	10(22)	-	+++
	11	-	++
	12(4)	-	+++
15	13	-	++
	22	-	+++
	25	-	++
	26	-	+++
	27	-	++
20	29	-	+++
	31	-	+++
	34	-*	+++*
	35(1)	-*	+++*
	35(3)	-*	+++*
25	35(6)	-*	+++*
	36	-	+
	37(1)	-	+++
	37(3)	-	+++
	37(5)	-	++

	37(6)	-	++
	37(7)	-	+++
	37(8)	-	+++
	37(11)	-	+++
5	37(12)	-	+++
	37(13)	-	++
	37(17)	-	++
	37(19)	-	+++
	37(21)	-	++
10	41	.*	+++*
	42	-	+++
	44	-	++
	46(2)	-	+++
	46(4)	-	+++
15	46(7)	.*	++*
	46(8)	-	+++
	46(11)	-	++
	46(20)	.*	+++*
	46(22)	-	++
20	46(23)	-	++
	52	-	+++
	61	.*	++*
	62	-	+++
	64	-	+++
25	70	-	++
	78	-	++

-----

各化合物の阻害率を、-（阻害率 0-25%未満）、+（阻害率 25-50%未満）、++（阻害率 50-75%未満）、+++（阻害率 75-100%）で示す。なお、\*印は、最終濃度 1  $\mu$

g/ml の結果を示す。

## 試験例 2 アジュバント関節炎抑制作用

アジュバント関節炎抑制作用は、アルツナイミッテル・フォルシュング (Arzneimittel-Forschung)、第 42(II)巻、第 7 号、935-944 頁に記載の方法に準じて

### 5 試験した。

ウィスターールイス系雄性ラット (体重 190-230g) を 1 群 5 匹使用し、アジュバントとして流動パラフィンに結核菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) の乾燥死菌を 6 mg/ml の割合で懸濁させたものを使用し、尾根部皮内に 0.1ml 注射した。アジュバント処理後 14 日目に両後肢腫脹容積により群分けし (Day14)、1 日 1 回連続  
10 4 日間、被験化合物を 0.5%(W/V)メチルセルロース水溶液に懸濁させたものを 1 ml/100g 体重の割合で経口投与した。最終投与の翌日 (Day18) に両後肢腫脹容積を測定し、下記の式により抑制率を求めた。

$$\text{抑制率 (\%)} = (1 - (\text{投与群の Day18 の浮腫率} / \text{投与群の Day14 の浮腫率}) / (\text{対照群の Day18 の浮腫率} / \text{対照群の Day14 の浮腫率})) \times 100$$

### 15 結果を表 2 に示す。

表 2 アジュバント関節炎抑制作用 (用量 10mg/kg)

-----		
	実施例 No.	抑制率(%)
-----		
20	1	30
	7	41
	8(2)	39
	8(3)	37
	8(4)	45*
25	9	25
	10(11)	22
	10(13)	27
	10(14)	38
	10(22)	46

	34	35
	35(1)	39
	35(2)	62*
	35(3)	38
5	35(4)	57
	35(5)	52*
	35(7)	57
	36	44
	37(3)	34
10	37(6)	42
	37(8)	48
	37(9)	46
	37(10)	56
	37(11)	47
15	37(19)	22
	46(2)	30
	46(19)	25
	88	50

20 \* は、用量 1 mg/kg で測定した。

### 試験例 3 潰瘍誘発作用

1 群 7-8 匹のウィスター系雄性ラット（体重 180-230g）を使用し、24 時間絶食（水は自由に摂取させる）後、0.5%(W/V)メチルセルロース水溶液に懸濁させた被験化合物を 1 ml/100g 体重の割合で経口投与した。絶食絶水下に 24 時間放置  
 25 した後、頸椎脱臼により致死させ、胃を摘出し、1%(V/V)ホルマリン溶液で 30 分間固定した。この胃を大弯にそって切り開き、実体顕微鏡下で胃粘膜上に発生した潰瘍を観察し、潰瘍の発現率を算出した。

その結果を表 3 に示す。

表3 潰瘍誘発作用

-----			
実施例 No.		用量(mg/kg)	潰瘍発現率
-----			
5	7	100	0 / 7
	9	100	0 / 7
	コントロール		0 / 8
	インドメタシン	10	8 / 8
-----			

## 10 発明を実施するための最良の方法

つぎに、本発明化合物の製剤例を具体的に例を挙げて説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

## 製剤例 1

以下の成分を使用して硬ゼラチンカプセルを調製する。

15	2 - (2,4 - ジフルオロフェノキシ) - 4' - メチルスルホニル -	
	4 - ニトロ - 1,1' - ビフェニル	50mg
	乳糖	114.5mg
	コーンスターチ	20mg
20	ヒドロキシプロピルセルロース	2mg
	軽質無水ケイ酸	1.5mg
	カルボキシメチルセルロースカルシウム	10mg
	ステアリン酸マグネシウム	2mg
-----		
	計	200mg

25 以上を1カプセル分の材料として常法により硬カプセルに充填する。

## 製剤例 2

以下の成分を使用して錠剤を調製する。

2 - (2,4 - ジフルオロフェノキシ) - 4' - メチルスルフィニル -		
4 - ニトロ - 1,1' - ビフェニル		25mg

	乳糖	49mg
	微結晶セルロース	36mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	1mg
	カルボキシメチルセルロースカルシウム	6.6mg
5	ステアリン酸マグネシウム	1.2mg
	タルク	1.2mg
-----		
	計	120mg

以上を1錠分の材料として常法により錠剤とする。

#### 10 製剤例 3

以下の成分を使用して錠剤を調製する。

	2 - (2,4 - ジフルオロフェノキシ) - 4' - メチルスルフィニル -	
	4 - ニトロ - 1,1' - ビフェニル	50mg
	乳糖	74mg
15	微結晶セルロース	55mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	2mg
	カルボキシメチルセルロースカルシウム	15mg
	ステアリン酸マグネシウム	2mg
	タルク	2mg
20	-----	
	計	200mg

以上を1錠分の材料として常法により錠剤とする。

#### 製剤例 4

以下の成分を使用して錠剤を調製する。

25	2 - (2,4 - ジフルオロフェノキシ) - 4' - メチルスルフィニル -	
	4 - ニトロ - 1,1' - ビフェニル	100mg
	乳糖	49mg
	微結晶セルロース	55mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	2mg

カルボキシメチルセルロースカルシウム	15mg
ステアリン酸マグネシウム	2mg
タルク	2mg

5                    計                    225mg

以上を1錠分の材料として常法により錠剤とする。

#### 製剤例 5

以下の成分を使用して錠剤を調製する。

2 - (2,4 - ジフルオロフェノキシ) - 4' - メチルスルフィニル	
10    4 - ニトロ - 1,1' - ビフェニル	200mg
微結晶セルロース	100mg
グリコール酸ナトリウムデンプン	30mg
ステアリン酸マグネシウム	3mg

15                    計                    333mg

以上を1錠分の材料として常法により錠剤とする。

つぎに、本発明化合物の製造法を具体的に参考例および実施例を挙げて説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。なお、溶離液における混合比は、すべて用量比であり、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにおける担体は、  
20    シリカゲル 60、70-230 メッシュ [silica gel 60、70-230mesh (メルク社製)] を使用した。融点の後の括弧内に記載の溶媒は、融点を測定した結晶の再結晶溶媒を示す。また、以下に使用される略号は、つぎの意味を有する。

$d_6$ -DMSO：重ジメチルスルホキシド

Me：メチル基

25    Et：エチル基

Ph：フェニル基

#### 実施例 1

窒素雰囲気下に1-ブロモ-2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-4-ニトロベンゼン 0.65g、4-メチルチオフェニルトリブチルチン 0.98g およびテトラキス



- (トリフェニルホスフィン) パラジウム(0)0.07g をトルエン 13ml に加え、4 時間加熱還流させる。不溶物を濾去した後、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー [溶離液;ヘキサン:酢酸エチル=20:1] で精製すれば、黄色結晶の 2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-4'-メチルチオ-4-ニトロ-1,1'-ビフェニル 0.26g を得る。

融点:91-92℃ [エタノール]

NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 値 2.50(3H,s),6.8-8.1(10H,m)

#### 実施例 2

実施例 1 と同様にして以下の化合物を得る。

#### 10 No.2(1)

2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-4'-メチルチオ-1,1'-ビフェニル-5-カルボン酸メチル

IR(neat)cm<sup>-1</sup>:1730,1505

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値:2.50(3H,s),3.90(3H,s),6.7-8.2(10H,m)

#### 15 No.2(2)

2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-4'-メチルチオ-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸メチル

IR(neat)cm<sup>-1</sup>:1720,1505

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値:2.50(3H,s),3.89(3H,s),6.8-8.0(10H,m)

#### 20 実施例 3

- 窒素雰囲気下に 1-ブロモ-2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-4-ニトロベンゼン 4.00g、4'-メチルチオフェニルホウ酸 2.44g、2 M炭酸ナトリウム水溶液 12.1ml およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)0.42g をトルエン 80ml およびエタノール 12ml の混合溶媒に加え、4 時間加熱還流させる。
- 25 不溶物を濾去した後、濾液を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー [溶離液;ヘキサン:酢酸エチル=20:1] で精製すれば、黄色結晶の 2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-4'-メチルチオ-4-ニトロ-1,1'-ビフェニル 4.08g を得る。

融点:91-92℃ [エタノール]

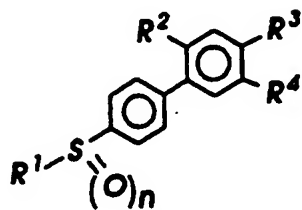
NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 値 2.50(3H,s),6.8-8.1(10H,m)

#### 実施例 4

実施例 3 と同様にして表 1 a - c の化合物を得る。

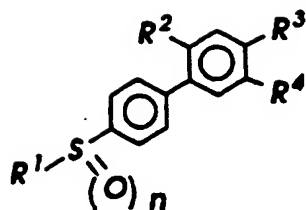
5

表 1 a



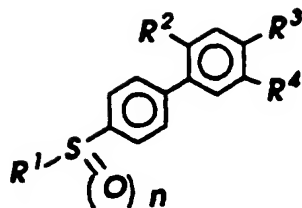
実施例No.	R <sup>1</sup>	n	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>2</sup>
4(1)	CH <sub>3</sub>	0	NO <sub>2</sub>	H	-O-
4(2)	CH <sub>3</sub>	0	OCH <sub>3</sub>	H	-O-
4(3)	CH <sub>3</sub>	0	COCH <sub>3</sub>	H	-O-
4(4)	CH <sub>3</sub>	0	CN	H	-O-
4(5)	CH <sub>3</sub>	0	NHCOCH <sub>3</sub>	H	-O-
4(6)	CH <sub>3</sub>	0	H	NO <sub>2</sub>	-O-
4(7)	CH <sub>3</sub>	0	NO <sub>2</sub>	H	-CO-

表 1 b



実施例No.	R <sup>1</sup>	n	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>2</sup>
4(8)	CH <sub>3</sub>	0	COOCH <sub>3</sub>	H	
4(9)	CH <sub>3</sub>	0	NO <sub>2</sub>	H	
4(10)	CH <sub>3</sub>	0	NO <sub>2</sub>	H	-OCH <sub>3</sub>
4(11)	CH <sub>3</sub>	0	NO <sub>2</sub>	H	
4(12)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0	NO <sub>2</sub>	H	
4(13)	CH <sub>3</sub>	0	H	NO <sub>2</sub>	
4(14)	CH <sub>3</sub>	0	H	CF <sub>3</sub>	

表 1 c



実施例No.	R <sup>1</sup>	n	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>2</sup>
4 (15)	CH <sub>3</sub>	0	F	H	-O-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
4 (16)	CH <sub>3</sub>	0	H	COCH <sub>3</sub>	-O-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> (F) <sub>2</sub>
4 (17)	CH <sub>3</sub>	0	CF <sub>3</sub>	H	-O-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> (F) <sub>2</sub>
4 (18)	CH <sub>3</sub>	0	H	CH <sub>3</sub>	-O-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> (F) <sub>2</sub>
4 (19)	CH <sub>3</sub>	0	H	OCH <sub>3</sub>	-O-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> (F) <sub>2</sub>
4 (20)	CH <sub>3</sub>	0	H	CHO	-O-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> (F) <sub>2</sub>
4 (21)	CH <sub>3</sub>	0	H	CN	-O-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> (F) <sub>2</sub>

表 1 a - c の化合物の物性を以下に示す。

No.4(1)

融点:81-82℃ [エタノール]

5 NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値:1.1-2.0(10H,m),2.50(3H,s),4.1-4.7(1H,m),7.1-8.0(7H,m)

No.4(2)

IR(neat)cm<sup>-1</sup>:1585,1485,1165

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値:2.51(3H,s),3.76(3H,s),6.5-7.6(12H,m)

No.4(3)

10 融点:90-91℃ [エタノール]

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値:2.50(3H,s),2.55(3H,s),6.7-7.9(10H,m)

No.4(4)

融点:96-97℃ [エタノール]

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値:2.49(3H,s),6.8-7.6(10H,m)

5 No.4(5)

融点:131-133℃ [イソプロピルエーテル]

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値 :1.3-2.1(10H,m),2.20(3H,s),2.60(3H,s),4.2-4.5(1H,m),6.8-7.7(8H,m)

No.4(6)

10 融点:76-78℃ [イソプロピルエーテル]

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値:1.2-2.2(10H,m),2.50(3H,s),4.2-4.7(1H,m),6.8-8.4(7H,m)

No.4(7)

IR(neat)cm<sup>-1</sup>:1670,1520,1345

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値:2.45(3H,s),7.0-8.6(12H,m)

15 No.4(8)

IR(neat)cm<sup>-1</sup>:1720,1505,1460,1290

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値:2.50(3H,s),3.89(3H,s),6.7-8.1(10H,m)

No.4(9)

融点:102-104℃ [エタノール]

20 NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値:2.60(3H,s),4.10(2H,s),6.9-8.3(12H,m)

No.4(10)

融点:108-110℃ [エタノール]

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値:2.60(3H,s),3.90(3H,s),7.2-8.1(7H,m)

No.4(11)

25 融点:88-89℃ [エタノール]

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値:2.46(3H,s),6.8-8.4(11H,m)

No.4(12)

融点:69-70℃ [エタノール]

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値:1.35(3H,t,J=7.5Hz),2.93(2H,q,J=7.5Hz),6.8-8.1(10H,m)

No.4(13)

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$ :1520,1505,1345

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値:2.52(3H,s),6.7-8.4(10H,m)

No.4(14)

5 IR(neat) $\text{cm}^{-1}$ :1505,1335

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値:2.52(3H,s),6.9-7.7(10H,m)

No.4(15)

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$ :1590,1485

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値:2.47(3H,s),6.8-7.8(12H,m)

10 No.4(16)

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$ :1680,1505

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値:2.47(3H,s),2.54(3H,s),6.6-8.1(10H,m)

No.4(17)

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$ :1510,1330

15 NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値:2.52(3H,s),6.8-7.7(10H,m)

No.4(18)

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$ :1505,1250

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値:2.34(3H,s),2.45(3H,s),6.6-7.7(10H,m)

No.4(19)

20 IR(neat) $\text{cm}^{-1}$ :1505,1480,1205

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値:2.53(3H,s),3.84(3H,s),6.6-7.7(10H,m)

No.4(20)

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$ :1695,1505

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値:2.50(3H,s),6.7-8.2(10H,m),10.00(1H,s)

25 No.4(21)

融点:94-95℃ [エタノール]

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値:2.49(3H,s),6.8-7.8(10H,m)

実施例 5

(1)窒素雰囲気下に2-ブロモ-5-ニトロベンズアルデヒド 2.10g および4-メ

- チルチオフェニルホウ酸 1.50g、2 M炭酸ナトリウム水溶液 9.1ml およびテトラキ  
ス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)0.32g をトルエン 50ml およびエタノー  
ル 10ml の混合溶媒に加え、2 時間加熱還流させる。不溶物を濾去した後、濾液を  
水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に  
5 溶媒を留去する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー [溶離液; ヘキサ  
ン:酢酸エチル= 5:1] で精製すれば、黄色結晶の 2-ホルミル-4'-メチルチオ  
-4-ニトロ-1,1'-ビフェニル 2.00g を得る。

融点:93-95℃ [エタノール]

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値:2.52(3H,s),7.9-8.9(7H,m),10.1(1H,s)

- 10 (2)ベンジルトリフェニルホスホニウムブロミド 0.87g をメタノール 10ml に溶解さ  
せ、室温で 28%(W/W)ナトリウムメトキシドメタノール溶液 0.35g および 2-ホル  
ミル-4'-メチルチオ-4-ニトロ-1,1'-ビフェニル 0.50g を加え、同温度で  
2 時間攪拌する。反応混合物を氷水および酢酸エチルの混合物に加え、1 N塩酸  
で pH5.0 に調整し、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で  
15 順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得ら  
れた残留物をカラムクロマトグラフィー [溶離液; ヘキサン:酢酸エチル= 5:1]  
で精製すれば、緑黄色油状物の 4'-メチルチオ-4-ニトロ-2-スチリル-1,  
1'-ビフェニル 0.60g を得る。

IR(neat)cm<sup>-1</sup>:1515,1345

- 20 NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値:2.60(3H,s),6.4-8.7(14H,m)

#### 実施例 6

- 窒素雰囲気下に 1-ブロモ-2-(2,4-ジフルオロフェニルチオ)-4-ニト  
ロベンゼン 0.90g、4-メチルスルホニルフェニルトリブチルチン 1.39g およびテ  
トラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)0.09g をキシレン 18ml に加え、  
25 5 時間加熱還流させる。不溶物を濾去した後、減圧下に溶媒を留去する。得られ  
た残留物をカラムクロマトグラフィー [溶離液; ヘキサン:酢酸エチル= 2:1] で  
精製すれば、無色結晶の 2-(2,4-ジフルオロフェニルチオ)-4'-メチルス  
ルホニル-4-ニトロ-1,1'-ビフェニル 0.27g を得る。

融点:146-147℃ [エタノール-アセトニトリル混合溶媒]

NMR( $d_6$ -DMSO):  $\delta$  値 3.31(3H,s), 7.1-8.3(10H,m)

#### 実施例 7

- 2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-4'-メチルチオ-4-ニトロ-1,1'-  
 5 ビフェニル 0.70g を塩化メチレン 14ml に溶解させ、0-5℃でm-クロロ過安息  
 香酸 0.29g を加え、同温度で2時間攪拌する。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウ  
 ム水溶液、チオ硫酸ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸  
 マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をエタノー  
 ルで再結晶すれば、無色結晶の2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-4'-メチ  
 ルスルフィニル-4-ニトロ-1,1'-ビフェニル 0.51g を得る。

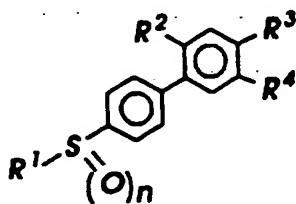
- 10 融点:137-138℃ [エタノール]

NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  値:2.81(3H,s), 7.1-8.2(10H,m)

#### 実施例 8

実施例 7 と同様にして表 2 の化合物を得る。

表 2



実施例No.	$R^1$	$n$	$R^3$	$R^4$	$R^2$
8(1)	$CH_3$	1	$COCH_3$	H	$-O-C_6H_3F_2$
8(2)	$CH_3$	1	H	$NO_2$	$-O-C_6H_3F_2$
8(3)	$CH_3$	1	H	$CF_3$	$-O-C_6H_3F_2$
8(4)	$CH_3$	1	H	CN	$-O-C_6H_3F_2$

- 15 表 2 の化合物の物性を以下に示す。



No.8(1)

融点:125-126℃ [エタノール]

NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  値:2.57(3H,s),2.80(3H,s),7.0-8.1(10H,m)

No.8(2)

5 融点:165-166℃ [エタノール]

NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  値:2.82(3H,s),6.9-8.4(10H,m)

No.8(3)

融点:79-81℃ [ヘキサン-エチルエーテル混合溶媒]

NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$  値:2.78(3H,s),6.7-7.8(10H,m)

10 No.8(4)

融点:109-110℃ [ヘキサン-イソプロピルエーテル混合溶媒]

NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$  値:2.78(3H,s),6.7-7.8(10H,m)

#### 実施例 9

- 2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-4'-メチルチオ-4-ニトロ-1,1'-  
15 ビフェニル 0.70g を塩化メチレン 14ml に溶解させ、0-5℃でm-クロロ過安息  
香酸 0.65g を加え、室温で2時間攪拌する。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム  
水溶液、チオ硫酸ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マ  
グネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた結晶をアセトニトリ  
20 オロフェノキシ)-4'-メチルスルホニル-4-ニトロ-1,1'-ビフェニル  
0.62g を得る。

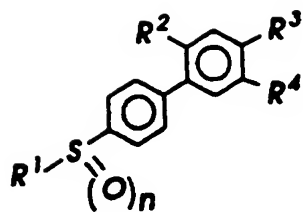
融点:181-182℃ [エタノール-アセトニトリル混合溶媒]

NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  値:3.30(3H,s),7.0-8.2(10H,m)

#### 実施例 10

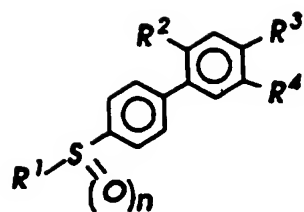
- 25 実施例 9 と同様にして表 3 a-c の化合物を得る。

表 3 a



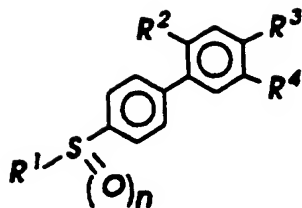
実施例No.	$R^1$	$n$	$R^3$	$R^4$	$R^2$
10(1)	$CH_3$	2	$NO_2$	H	$-O-\text{C}_6\text{H}_5$
10(2)	$CH_3$	2	$OCH_3$	H	$-O-\text{C}_6\text{H}_5$
10(3)	$CH_3$	2	$COCH_3$	H	$-O-\text{C}_6\text{H}_3(\text{F})_2$
10(4)	$CH_3$	2	CN	H	$-O-\text{C}_6\text{H}_3(\text{F})_2$
10(5)	$CH_3$	2	$NHCOCH_3$	H	$-O-\text{C}_6\text{H}_5$
10(6)	$CH_3$	2	H	$NO_2$	$-O-\text{C}_6\text{H}_5$
10(7)	$CH_3$	2	$NO_2$	H	$-CO-\text{C}_6\text{H}_5$

表 3 b



実施例No.	R <sup>1</sup>	n	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>2</sup>
10(8)	CH <sub>3</sub>	2	COOCH <sub>3</sub>	H	
10(9)	CH <sub>3</sub>	2	NO <sub>2</sub>	H	
10(10)	CH <sub>3</sub>	2	NO <sub>2</sub>	H	-OCH <sub>3</sub>
10(11)	CH <sub>3</sub>	2	NO <sub>2</sub>	H	
10(12)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2	NO <sub>2</sub>	H	
10(13)	CH <sub>3</sub>	2	H	NO <sub>2</sub>	
10(14)	CH <sub>3</sub>	2	H	CF <sub>3</sub>	

表 3 c



実施例No.	$R^1$	$n$	$R^3$	$R^4$	$R^2$
10(15)	$CH_3$	2	F	H	
10(16)	$CH_3$	2	H	$COCH_3$	
10(17)	$CH_3$	2	$CF_3$	H	
10(18)	$CH_3$	2	H	$CH_3$	
10(19)	$CH_3$	2	H	$OCH_3$	
10(20)	$CH_3$	2	$NO_2$	H	
10(21)	$CH_3$	2	H	$COOCH_3$	
10(22)	$CH_3$	2	H	CN	

表 3 a - c の化合物の物性を以下に示す。

No.10(1)

融点:149-149.5℃ [エタノール]

5 NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  値:1.1-2.0(10H,m),3.12(3H,s),4.2-4.7(1H,m)7.3-8.2(7H,m)

No.10(2)

融点:159-160℃ [アセトニトリル]

NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$  値:3.00(3H,s),3.76(3H,s),6.5-7.8(12H,m)

No.10(3)

融点:172-173℃ [エタノール-アセトニトリル混合溶媒]

NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  値:2.57(3H,s),3.27(3H,s),7.1-8.1(10H,m)

No.10(4)

5 融点:166-167℃ [エタノール-アセトニトリル混合溶媒]

NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  値:3.28(3H,s),7.1-8.2(10H,m)

No.10(5)

融点:184-186℃ [エタノール]

NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$  値 :1.3-2.1(10H,m),2.20(3H,s),3.10(3H,s),4.2-4.5(1H,m),6.8-

10 8.1(8H,m)

No.10(6)

融点:145-147℃ [エタノール]

NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$  値:1.3-2.2(10H,m),3.10(3H,s),4.3-4.7(1H,m),6.9-8.4(7H,m)

No.10(7)

15 融点:170-172℃ [エタノール]

NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  値:3.20(3H,s),7.5-8.6(12H,m)

No.10(8)

融点:166-167℃ [アセトニトリル]

NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$  値:3.00(3H,s),3.80(3H,s),6.7-8.1(10H,m)

20 No.10(9)

融点:182-184℃ [アセトニトリル]

NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  値:3.29(3H,s),4.09(2H,s),6.9-8.2(12H,m)

No.10(10)

融点:199-201℃ [アセトニトリル]

25 NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  値:3.28(3H,s),3.95(3H,s),7.6-8.3(7H,m)

No.10(11)

融点:219-220℃ [エタノール-アセトニトリル混合溶媒]

NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  値:3.23(3H,s),7.1-8.4(11H,m)

No.10(12)

融点:125-126℃ [エタノール]

NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  値:1.16(3H,t,J=7.5Hz),3.40(2H,q,J=7.5Hz),7.2-8.2(10H,m)

No.10(13)

融点:186-187℃ [エタノール-アセトニトリル混合溶媒]

5 NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  値:3.30(3H,s),6.9-8.4(10H,m)

No.10(14)

融点:103.5-104.5℃ [イソプロピルエーテル]

NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$  値:3.10(3H,s),6.7-8.1(10H,m)

No.10(15)

10 融点:122.5-125.0℃ [アセトニトリル]

NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$  値:3.06(3H,s),6.8-8.0(12H,m)

No.10(16)

融点:153.5-154.5℃ [エタノール]

NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$  値:2.60(3H,s),3.09(3H,s),6.7-8.2(10H,m)

15 No.10(17)

融点:132-133℃ [エタノール]

NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$  値:3.10(3H,s),6.8-8.2(10H,m)

No.10(18)

融点:119-120℃ [イソプロピルエーテル]

20 NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$  値:2.38(3H,s),3.06(3H,s),6.7-8.1(10H,m)

No.10(19)

融点:128-129℃ [エタノール]

NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$  値:3.08(3H,s),3.86(3H,s),6.5-8.2(10H,m)

No.10(20)

25 融点:218-219℃ [アセトニトリル]

NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  値:3.31(3H,s),6.9-8.7(14H,m)

No.10(21)

融点:141.5-142.0℃ [エタノール]

NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$  値:3.09(3H,s),3.92(3H,s),6.7-8.2(10H,m)

No.10(22)

融点:163-164℃ [エタノール]

NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ 値:3.10(3H,s),6.8-8.2(10H,m)

### 実施例 11

- 5 (1) 2-メトキシ-4'-メチルスルホニル-4-ニトロ-1,1'-ビフェニル 5.60g を酢酸 30ml および 47% 臭化水素酸 30ml の混合液に溶解させ、4 時間加熱還流させる。反応混合物を氷水および酢酸エチルの混合物に加え、有機層を分取する。得られた有機層に氷水を加え、1 N 水酸化ナトリウム水溶液で pH12 に調整し、水層を分取する。得られた水層に酢酸エチルを加え、1 N 塩酸で pH2.0 に調整し、
- 10 有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物にイソプロピルエーテルを加え、濾取すれば、淡黄色固形物 2.20g を得る。得られた固形物をアセトニトリルで再結晶すれば、淡黄色結晶の 2-ヒドロキシ-4'-メチルスルホニル-4-ニトロ-1,1'-ビフェニル 2.00g を得る。
- 15 融点:250℃以上 [アセトニトリル]  
NMR(d<sub>6</sub>-DMSO) δ 値:3.28(3H,s),7.6-8.3(7H,m),11.0(1H,s)
- (2) 窒素雰囲気下に 60% 水素化ナトリウム 0.06g を N,N-ジメチルホルムアミド 5 ml に加え、次いで、室温で 2-ヒドロキシ-4'-メチルスルホニル-4-ニトロ-1,1'-ビフェニル 0.40g を 5 分間で分割添加する。同温度で 30 分間攪拌した
- 20 後、反応混合物に 40℃で、シクロペンチルブロミド 0.17ml の N,N-ジメチルホルムアミド 2 ml 溶液を 15 分間で滴下する。同温度で 30 分間攪拌した後、室温で 60%(W/W) 水素化ナトリウム 0.05g を加える。反応混合物に 40℃で、シクロペンチルブロミド 0.17ml の N,N-ジメチルホルムアミド 2 ml 溶液を 15 分間で滴下する。同温度で 1 時間攪拌した後、反応混合物を冷却し、氷水および酢酸エチルの混合
- 25 物に加え、有機層を分取する。得られた有機層を水、1 N 塩酸および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物にイソプロピルエーテルを加え、濾取すれば、淡黄色固形物 0.38g を得る。得られた固形物をアセトニトリルで再結晶すれば、淡黄色結晶の 2-シクロペンチルオキシ-4'-メチルスルホニル-4-ニトロ-1,1'-ビフェニル

0.34g を得る。

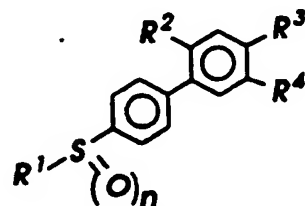
融点:169-171.5℃ [アセトニトリル]

NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  値:1.3-2.4(8H,m),3.29(3H,s),4.8-5.3(1H,m),7.6-8.4(7H,m)

## 実施例 12

- 5 実施例 11 と同様にして表 4 の化合物を得る。

表 4



実施例No.	$R^1$	$n$	$R^3$	$R^4$	$R^2$
12(1)	$CH_3$	2	$NO_2$	H	$-OCH(CH_3)_2$
12(2)	$CH_3$	2	$NO_2$	H	$-O(CH_2)_3CH_3$
12(3)	$CH_3$	2	$NO_2$	H	$-OCH_2-$ (phenyl ring)
12(4)	$CH_3$	2	$NO_2$	H	$-O-$ (phenyl ring)
12(5)	$CH_3$	2	$NO_2$	H	$-O-$ (3-methylphenyl ring)

表 4 の化合物の物性を以下に示す。

No.12(1)

融点:148-149℃ [エタノール]

- 10 NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  値:1.30(6H,d,J=6.0Hz),3.30(3H,s),4.5-5.3(1H,m),7.6-8.3(7H,m)

No.12(2)

融点:127-129℃ [エタノール]

NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  値 :0.89(3H,t,J=6.0Hz),1.00-2.00(4H,m),3.30(3H,s),4.19(2H,t)



$J=6.0\text{Hz}$ ), 7.6-8.2(7H.m)

No.12(3)

融点: 204.5-207°C [アセトニトリル]

NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  値: 3.27(3H.s), 5.34(2H.s), 7.42(5H.s), 7.5-8.3(7H.m)

5 No.12(4)

融点: 182-184°C [アセトニトリル]

NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  値: 3.26(3H.s), 7.0-8.4(12H.m)

No.12(5)

融点: 110-112°C [エチルエーテル]

10 NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  値: 0.9-2.4(12H.m), 3.28(3H.s), 4.9-5.5(1H.m), 7.5-8.3(7H.m)

#### 実施例 13

4-シアノー-2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-4'-メチルスルホニル-1,1'-ビフェニル 0.25g をジメチルスルホキシド 7.5ml に溶解させ、この溶液に 30% 過酸化水素水 0.21ml および炭酸カリウム 0.01g を加え、80°C で 2 時間攪拌する。

15 反応混合物を氷水および酢酸エチルの混合物に加え、2 N 塩酸で pH1.0 に調整し、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をアセトニトリルで再結晶すれば、無色結晶の 4-カルバモイル-2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-4'-メチルスルホニル-1,1'-ビフェニル 0.20g を得る。

20 融点: 233-234°C [アセトニトリル]

NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  値: 3.27(3H.s), 7.1-8.2(12H.m)

#### 実施例 14

実施例 13 と同様にして、5-カルバモイル-2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-4'-メチルスルホニル-1,1'-ビフェニルを得る。

25 融点: 232-233°C [アセトニトリル]

NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  値: 3.28(3H.s), 6.8-8.3(12H.m)

#### 実施例 15

2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-4'-メチルスルホニル-4-ニトロ-1,1'-ビフェニル 0.5g、鉄粉 0.43g、塩化アンモニウム 0.04g をエタノール 5 ml お

- よび水 2.5ml の混合溶媒に加え、1 時間加熱還流させる。不溶物を濾去した後、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物を酢酸エチルに溶解させ、水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をアセトニトリルおよびエタノールの混合溶媒で再結晶すれば、淡黄色結晶の 4-アミノ-2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-4'-メチルスルホニル-1,1'-ビフェニル 0.33g を得る。

融点: 218-219℃ [エタノール-アセトニトリル混合溶媒]

NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  値: 3.20(3H,s), 5.52(2H,s), 6.05(1H,d,J=2.0Hz), 6.44(1H,dd,J=9.8Hz, 2.0Hz), 7.0-8.0(8H,m)

#### 10 実施例 16

実施例 15 と同様にして、5-アミノ-2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-4'-メチルスルホニル-1,1'-ビフェニルを得る。

融点: 131-132℃ [エタノール-アセトニトリル混合溶媒]

NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  値: 3.22(3H,s), 5.18(2H,s), 6.7-8.0(10H,m)

#### 15 実施例 17

- 4-アミノ-2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-4'-メチルスルホニル-1,1'-ビフェニル 0.2g を塩化メチレン 4 ml に溶解させ、氷冷下、トリエチルアミン 0.09ml および無水酢酸 0.06ml を順次加え、同温度で 2 時間攪拌する。反応混合物を氷水に加え、2 N 塩酸で pH1.0 に調整し、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をアセトニトリルおよびエタノールの混合溶媒で再結晶すれば、無色結晶の 4-アセチルアミノ-2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-4'-メチルスルホニル-1,1'-ビフェニル 0.13g を得る。

融点: 215-216℃ [エタノール-アセトニトリル混合溶媒]

- 25 NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  値: 2.02(3H,s), 3.24(3H,s), 7.1-8.2(10H,m), 10.12(1H,s)

#### 実施例 18

実施例 17 と同様にして、5-アセチルアミノ-2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-4'-メチルスルホニル-1,1'-ビフェニルを得る。

融点: 128-129℃ [エタノール-アセトニトリル混合溶媒]

NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  値:2.10(3H,s),3.30(3H,s),6.9-8.1(10H,m),10.10(1H,s)

#### 実施例 19

- 2- (2,4-ジフルオロフェノキシ) -4'-メチルスルホニル-1,1'-ビフェニル-4-カルボン酸メチル 0.30g をジオキサン 6 ml に溶解させ、次いで、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 6 ml を加え、室温で 2 時間攪拌する。反応混合物を 2 N 塩酸で pH1.0 に調整し、酢酸エチルで抽出する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をエタノールで再結晶すれば、無色結晶の 2- (2,4-ジフルオロフェノキシ) -4'-メチルスルホニル-1,1'-ビフェニル-4-カルボ
- 10 ン酸 0.22g を得る。

融点:209-210°C [エタノール]

NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  値:3.30(3H,s),7.2-8.1(10H,m),13.0-13.5(1H,bs)

#### 実施例 20

- 実施例 19 と同様にして、2- (2,4-ジフルオロフェノキシ) -4'-メチルスルホニル-1,1'-ビフェニル-5-カルボン酸を得る。
- 15

融点:227-228°C [エタノール]

NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  値:3.28(3H,s),6.6-8.3(11H,m)

#### 実施例 21

- 2-ベンゾイル-4'-メチルスルホニル-4-ニトロ-1,1'-ビフェニル 1.00g をエタノール 5 ml、水 5 ml およびテトラヒドロフラン 10ml の混合溶媒に溶解させ、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム 0.10g を 10 分間で加え、同温度で 1 時間攪拌する。反応混合物を水および酢酸エチルの混合溶媒に加え、1 N 塩酸で pH2.0 に調整し、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた
- 25 残留物をカラムクロマトグラフィー [溶離液;ヘキサン:酢酸エチル=10:1] で精製すれば、淡黄色固形物 0.74g を得る。得られた固形物をアセトニトリルで再結晶すれば、無色結晶の 2- ( $\alpha$ -ヒドロキシベンジル) -4'-メチルスルホニル-4-ニトロ-1,1'-ビフェニル 0.65g を得る。

融点:161-163°C [アセトニトリル]

NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  値 :3.30(3H,s),5.80(1H,d,J=4.5Hz),6.30(1H,d,J=4.5Hz),6.9-8.5(12H,m)

#### 実施例 22

5-アセチル-2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-4'-メチルスルホニル-1,1'-ビフェニル 0.40g、塩酸ヒドロキシルアミン 0.07g およびピリジン 0.08ml をエタノール 10ml に加え、10 分間加熱還流させる。反応混合物を氷水および酢酸エチルの混合物に加え、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー [溶離液;ヘキサン:酢酸エチル=20:1] で精製すれば、無色結晶の 5-( $\alpha$ -ヒドロキシイミノエチル)-2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-4'-メチルスルホニル-1,1'-ビフェニル 0.20g を得る。

融点:223-224℃ [エタノール]

NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  値:2.20(3H,s),3.27(3H,s),6.8-8.1(10H,m),11.25(1H,s)

#### 15 実施例 23

2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-4'-メチルスルホニル-1,1'-ビフェニル-5-カルボン酸 1.00g を塩化メチレン 10ml に溶解させ、塩化チオニル 0.54ml およびN,N-ジメチルホルムアミド 0.1ml を加え、1.5 時間還流させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をテトラヒドロフラン 10ml に溶解させ、25% アンモニア水 1.7ml を氷冷下に滴下し、20-25℃で 24 時間攪拌する。反応混合物を氷水および酢酸エチルの混合物に導入し、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をアセトニトリルで再結晶すれば、無色結晶の 5-カルバモイル-2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-4'-メチルスルホニル-1,1'-ビフェニル 0.50g を得る。

融点:232-233℃ [アセトニトリル]

NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  値:3.28(3H,s),6.8-8.3(12H,m)

#### 実施例 24

窒素雰囲気下に 5'-ブロモ-4'-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-2'-ニト

- ロアセトアニリド 1.30g、4-メチルチオフェニルホウ酸 0.62g、2 M炭酸ナトリウム水溶液 3.4ml およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)0.12g をトルエン 26ml およびエタノール 4 ml の混合溶媒に加え、2時間加熱還流させる。不溶物を濾去した後、濾液を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー〔溶離液；トルエン〕で精製すれば、黄色結晶の5-アセチルアミノ-2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-4'-メチルチオ-4-ニトロ-1,1'-ビフェニル 0.95g を得る。

融点:138-140℃ [エタノール]

- 10 NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  値:2.12(3H,s),2.53(3H,s),6.8-7.9(9H,m),10.30(1H,s)

#### 実施例 25

- 5-アセチルアミノ-2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-4'-メチルチオ-4-ニトロ-1,1'-ビフェニル 0.90g を塩化メチレン 20ml に溶解させ、氷冷下、m-クロロ過安息香酸 0.99g を加え、同温度で1時間攪拌する。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、チオ硫酸ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をエタノールで再結晶すれば、黄色結晶の5-アセチルアミノ-2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-4'-メチルスルホニル-4-ニトロ-1,1'-ビフェニル 0.60g を得る。

- 20 融点:190-191.5℃ [エタノール]

NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  値:2.11(3H,s),3.30(3H,s),6.8-8.4(9H,m),10.33(1H,s)

#### 実施例 26

- 5-アセチルアミノ-2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-4'-メチルスルホニル-4-ニトロ-1,1'-ビフェニル 0.55g をジオキサン 10ml および6 N塩酸 10ml の混合溶媒に加え、1時間加熱還流させる。反応混合物を酢酸エチルおよび水の混合溶媒に加え、炭酸水素ナトリウムでpH8.0に調整し、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物を酢酸エチルおよびエチルエーテルの混合溶媒で再結晶すれば、黄色結晶の5-アミノ-2-(2,4-ジフルオ

ロフェノキシ) - 4'-メチルスルホニル - 4-ニトロ - 1,1'-ビフェニル 0.23g  
を得る。

融点: 212-213°C [酢酸エチル-エチルエーテル混合溶媒]

NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  値: 3.27(3H,s), 7.0-8.3(11H,m)

#### 5 実施例 27

5-アミノ - 2 - (2,4-ジフルオロフェノキシ) - 4'-メチルスルホニル - 4-ニトロ - 1,1'-ビフェニル 0.20g を N,N-ジメチルアセトアミド 5 ml に溶解させ、氷冷下、エチルオキサリルクロリド 0.07ml を加え、室温で 1 時間攪拌する。反応混合物を酢酸エチルおよび水の混合溶媒に加え、有機層を分取する。得られ  
10 た有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をエタノールで再結晶すれば、黄色結晶の 2 - (2,4-ジフルオロフェノキシ) - 5-エトキサリルアミノ - 4'-メチルスルホニル - 4-ニトロ - 1,1'-ビフェニル 0.18g を得る。

融点: 158-159°C [エタノール]

15 NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  値 : 1.35(3H,t,J=7.0Hz), 3.30(3H,s), 4.40(2H,q,J=7.0Hz), 7.0-8.4(9H,m), 11.40(1H,bs)

#### 実施例 28

窒素雰囲気下、60%水素化ナトリウム 0.15g を無水テトラヒドロフラン 5 ml に懸濁させ、室温でジエチルホスホ酢酸エチル 0.82g を含む無水テトラヒドロフラン  
20 5 ml 溶液を滴下し、同温度で 30 分間攪拌する。反応混合物に 2 - (2,4-ジフルオロフェノキシ) - 5-ホルミル - 4'-メチルチオ - 1,1'-ビフェニル 1.30g を含むテトラヒドロフラン 10ml 溶液を室温で滴下し、同温度で 1 時間攪拌する。反応混合物を氷水に加え、1 N 塩酸で pH2.0 に調整し、酢酸エチルで抽出する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾  
25 燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー [溶離液; ヘキサン:酢酸エチル=10:1] で精製すれば、無色油状物の 3 - (4 - (2,4-ジフルオロフェノキシ) - 3 - (4-メチルチオフェニル) フェニル) アクリル酸エチル 1.50g を得る。

IR(neat)  $cm^{-1}$ : 1710, 1505, 1250

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  値 :1.30(3H,t,J=6.0Hz), 2.50(3H,s), 4.20(2H,q,J=6.0Hz),  
6.40(1H,d,J=16Hz), 6.6-7.9(11H,m)

#### 実施例 29

3-(4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-3-(4-メチルチオフェニル)  
5 フェニル) アクリル酸エチル 1.50g を塩化メチレン 15ml に加え、15℃でm-クロ  
ロ過安息香酸 1.20g を 10 分間で分割添加する。同温度で 1 時間攪拌した後、不溶  
物を濾去する。濾液を氷水に加え、有機層を分取する。得られた有機層を飽和炭  
酸水素ナトリウム水溶液、チオ硫酸ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗  
浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残  
10 留物にイソプロピルエーテルを加え、濾取すれば、無色固形物を得る。得られた  
固形物をエタノールで再結晶すれば、無色結晶の 3-(4-(2,4-ジフルオロ  
フェノキシ)-3-(4-メチルスルホニルフェニル) フェニル) アクリル酸エ  
チル 1.00g を得る。

融点:110-112℃ [エタノール]

15 NMR(d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  値 :1.27(3H,t,J=6.0Hz), 3.28(3H,s), 4.20(2H,q,J=6.0Hz),  
6.70(1H,d,J=16Hz), 6.9-8.4(11H,m)

#### 実施例 30

3-(4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-3-(4-メチルスルホニルフェ  
ニル) フェニル) アクリル酸エチル 0.55g をテトラヒドロフラン 10ml およびエタ  
20 ノール 5 ml の混合溶媒に溶解させ、室温で 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 1.3ml を  
加え、50℃で 30 分間攪拌する。反応混合物を氷水および酢酸エチルの混合物に加  
え、水層を分取する。得られた水層に酢酸エチルを加え、1 N 塩酸で pH2.0 に調  
整し、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、  
無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物に  
25 イソプロピルエーテルを加え、濾取すれば、無色固形物 0.44g を得る。得られた固  
形物をイソプロピルアルコールで再結晶すれば、無色結晶の 3-(4-(2,4-  
ジフルオロフェノキシ)-3-(4-メチルスルホニルフェニル) フェニル) ア  
クリル酸 0.30g を得る。

融点:179-181℃ [イソプロピルアルコール]

NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  値:3.29(3H,s),6.60(1H,d,J=16Hz),6.8-8.4(12H,m)

### 実施例 31

5-アミノ-2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-4'-メチルスルホニル-1,1'-ビフェニル 0.58g を塩化メチレン 10ml に溶解させ、氷冷下、ピリジン 0.14ml を加える。次いで、エチルオキサリルクロリド 0.19ml を滴下し、同温度で 1 時間 5 攪拌する。反応混合物を氷水に加え、2 N 塩酸で pH1.0 に調整し、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をアセトニトリルおよびエタノールの混合溶媒で再結晶すれば、無色結晶の 2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-5-エトキサリルアミノ-4'-メチルスルホニル-1,1'-ビフェニル 0.52g を得る。 10

融点:111-112°C [エタノール-アセトニトリル混合溶媒]

NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  値 :1.33(3H,t,J=7.0Hz),3.26(3H,s),4.33(2H,q,J=7.0Hz),6.9-8.2(10H,m),10.97(1H,s)

### 15 実施例 32

実施例 31 と同様にして、2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-4-エトキサリルアミノ-4'-メチルスルホニル-1,1'-ビフェニルを得る。

融点:159-160°C [エタノール-アセトニトリル混合溶媒]

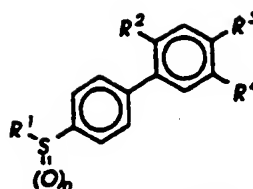
NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  値 :1.30(3H,t,J=7.0Hz),3.27(3H,s),4.32(2H,q,J=7.0Hz),7.2-8.1(10H,m),10.97(1H,s) 20

### 実施例 33

実施例 3 と同様にして表 8 の化合物を得る。



表 8



実施例No.	R¹	n	R³	R⁴	R²
33(1)	CH₃	0	H	NO₂	
33(2)	CH₃	0	H	NO₂	
33(3)	CH₃	0	H	NO₂	
33(4)	CH₃	0	H	CN	
33(5)	CH₃	0	H	CN	
33(6)	CH₃	0	H	CN	
33(7)	CH₃	0	H	CN	
33(8)	CH₃	0	H	CN	
33(9)	CH₃	0	H	CF₃	
33(10)	CH₃	0	H	-OSO₂Me	
33(11)	CH₃	0	OMe	H	-OSO₂Me
33(12)	CH₃	0	NO₂	H	-OCH₂OMe
33(13)	CH₃	0	NO₂	H	
33(14)	CH₃	0	H	NO₂	

表 8 の化合物の物性を以下に示す。

No.33(1)

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$ :1505, 1345

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値:2.51(3H,s),3.81(3H,s),6.8-7.8(9H,m),7.9-8.4(2H,m)

5 No.33(2)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ :2225, 1520, 1345

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値:2.50(3H,s), 6.9-7.9(9H,m), 8.2-8.5(2H,m)

No.33(3)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ :1525, 1350

10 NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値:2.46(3H,s), 6.7-8.5(11H,m)

No.33(4)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ :2225

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値:2.46(3H,s), 6.7-7.9(10H,m), 8.0-8.3(1H,m)

No.33(5)

15 IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ :2225

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値:2.47(3H,s), 6.8-7.8(12H,m)

No.33(6)

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$ :2230

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値:2.50(3H,s), 6.7-7.8(11H,m)

20 No.33(7)

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$ :2230

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値:2.50(3H,s), 6.7-7.0(1H,m), 7.0-7.8(10H,m)

No.33(8)

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$ :2225

25 NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値:1.0-2.3(10H,m), 2.55(3H,s), 4.2-4.7(1H,m), 6.9-7.8(7H,m)

No.33(9)

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$ :1335

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値:2.47(3H,s), 6.8-7.8(12H,m)

No.33(10)

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$ :1370, 1150

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値:2.45(3H,s), 3.12(3H,s), 6.5-7.8(10H,m)

No.33(11)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ :1370, 1180

5 NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値:2.52(3H,s), 2.58(3H,s), 3.86(3H,s), 6.8-7.8(7H,m)

No.33(12)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ :1515, 1345

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値:2.54(3H,s), 3.47(3H,s), 5.26(2H,s), 7.2-8.2(7H,m)

No.33(13)

10 IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ :1710, 1520, 1350

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値:1.1-2.6(8H,m), 2.53(3H,s), 4.2-4.7(1H,m), 4.7-5.4(1H,m), 7.0-8.3(12H,m)

No.33(14)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ :1510, 1345

15 NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値:2.54(3H,s), 6.65(2H,s), 6.9-7.5(7H,m), 7.9-8.6(4H,m)

#### 実施例 34

窒素雰囲気下、1-ブロモ-2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-5-ニトロベンゼン 0.18g、4-アミノスルホニルフェニルトリブチルチン 0.22g およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 0.01g をキシレン 4 ml に加え、  
20 4 時間加熱還流させる。不溶物を濾去した後、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー〔溶離液;ヘキサン:酢酸エチル=2:1〕で精製し、酢酸エチル-イソプロピルエーテルの混合溶媒で再結晶すれば、無色結晶の4'-アミノスルホニル-2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-5-ニトロ-1,1'-ビフェニル 0.14g を得る。

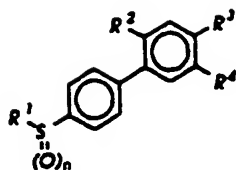
25 IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ :3350, 3260, 1315, 1165

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値:4.98(2H,bs), 6.6-7.6(4H,m), 7.6-8.4(6H,m)

#### 実施例 35

実施例 34 と同様にして表 9 の化合物を得る。

表 9



実施例No.	R <sup>1</sup>	n	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>2</sup>
35(1)	NH <sub>2</sub>	2	NO <sub>2</sub>	H	
35(2)	NH <sub>2</sub>	2	H	CF <sub>3</sub>	
35(3)	NH <sub>2</sub>	2	H	CN	
35(4)	NH <sub>2</sub>	2	H	CF <sub>3</sub>	
35(5)	NH <sub>2</sub>	2	H	CF <sub>3</sub>	
35(6)	NH <sub>2</sub>	2	H	CF <sub>3</sub>	
35(7)	NH <sub>2</sub>	2	H	CN	
35(8)	NH <sub>2</sub>	2	H	-CH <sub>2</sub> -COOEt	
35(9)	NH <sub>2</sub>	2	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -COOEt	
35(10)	NH <sub>2</sub>	2	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -COOEt	
35(11)	NH <sub>2</sub>	2	H		
35(12)	NH <sub>2</sub>	2	H		
35(13)	NH <sub>2</sub>	2	-CH <sub>2</sub> -COOEt	H	
35(14)	NH <sub>2</sub>	2		H	
35(15)	NHMe	2	NO <sub>2</sub>	H	

表 9 の化合物の物性を以下に示す。

No.35(1)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ :3370, 3275, 1510, 1345, 1160

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  值:5.08(2H,bs), 6.7-7.4(3H,m), 7.4-8.2(7H,m)

No.35(2)

5 IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ :3350, 3270, 1340, 1170

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  值:5.04(2H,bs), 6.6-7.3(4H,m), 7.4-8.2(6H,m)

No.35(3)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ :3380, 3280, 2225, 1345, 1165

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  值:5.18(2H,bs), 6.6-7.4(4H,m), 7.4-8.4(6H,m)

10 No.35(4)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ :3345, 3265, 1335, 1170

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  值:5.02(2H,bs), 6.7-8.2(11H,m)

No.35(5)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ :3325, 3250, 1330, 1150,

15 NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  值:3.34(2H,s), 6.9-8.0(12H,m)

No.35(6)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ :3370, 3255, 1335, 1160

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  值:1.1-2.3(10H,m), 4.2-4.7(1H,m), 5.02(2H,s), 6.9-8.2(7H,m)

No.35(7)

20 IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ :3345, 3255, 2230, 1315, 1165

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  值:4.83(2H,bs), 6.6-7.9(12H,m).

No.35(8)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ :3375, 3285, 1720, 1330, 1160

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  值:1.27(3H,t,J=7.5Hz), 3.63(2H,s), 4.17(2H,q,J=7.5Hz), 4.92(2H,bs),

25 6.7-8.2(10H,m)

No.35(9)

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$ :3265, 1720, 1505, 1165

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  值 :1.22(3H,t,J=7.5Hz), 2.4-3.1(4H,m), 4.13(2H,q,J=7.5Hz),

5.01(2H,bs), 6.6-8.1(10H,m)

N .35(10)

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$ : 3265, 1720, 1505, 1165

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値 : 1.27(3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.7-2.9(6H, m), 4.13(2H, q,  $J=7.5\text{Hz}$ ),  
5.11(2H, bs), 6.6-8.1(10H, m)

5 No.35(11)

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$ : 3380, 3255, 1700, 1165

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値 : 1.19(3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.0-1.8(4H, m), 4.12(2H, q,  $J=7.5\text{Hz}$ ),  
4.98(2H, bs), 6.6-8.1(10H, m)

No.35(12)

10 IR(neat) $\text{cm}^{-1}$ : 3350, 3265, 1720, 1340, 1165

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値 : 1.18(3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.6-2.1(6H, m), 2.4-2.9(2H, m),  
4.10(2H, q,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 5.15(2H, bs), 6.6-8.2(10H, m)

No.35(13)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 3335, 3245, 1710, 1340, 1160

15 NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 1.22(3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 3.57(2H, s), 4.15(2H, q,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 4.60(2H, bs),  
6.6-8.2(10H, m)

No.35(14)

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$ : 3355, 3265, 1720, 1340, 1165

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値 : 1.15(3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 0.95-1.8(4H, m), 4.10(2H, q,  $J=7.5\text{Hz}$ ),

20 4.95(2H, bs), 6.7-8.2(10H, m)

No.35(15)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 3300, 1510, 1345, 1165

NMR( $d_6$ -DMSO+ $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  値: 2.48(3H, d,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 6.9-8.4(10H, m)

実施例 36

25 実施例 7 と同様にして 5-シアノー-4'-メチルスルフィニル-2-フェノキシ-  
1,1'-ビフェニルを得る。

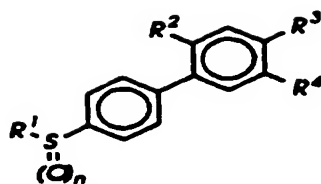
IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 2225, 1050

NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  値: 2.79(3H, s), 6.8-8.1(12H, m)

実施例 37

実施例 9 と同様にして表 10 の化合物を得る。

表10



実施例No.	R¹	n	R³	R⁴	R²
37(1)	CH₃	2	H	NO₂	
37(2)	CH₃	2	H	NO₂	
37(3)	CH₃	2	H	NO₂	
37(4)	CH₃	2	H	NO₂	
37(5)	CH₃	2	H	NO₂	
37(6)	CH₃	2	H	CN	
37(7)	CH₃	2	H	CN	
37(8)	CH₃	2	H	CN	
37(9)	CH₃	2	H	CN	
37(10)	CH₃	2	H	CN	
37(11)	CH₃	2	H	CF₃	
37(12)	CH₃	2	H	-NHCO-(CH₂)₂CH₃	
37(13)	CH₃	2	H	-NHSO₂(CH₂)₃CH₃	



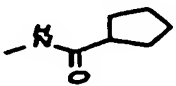
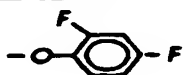
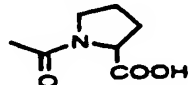
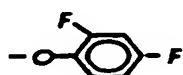
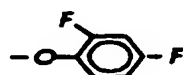
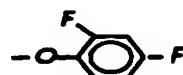
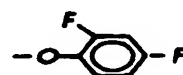
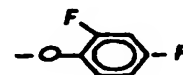
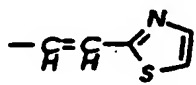
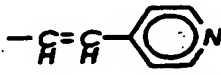
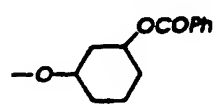
実施例No.	R <sup>1</sup>	n	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>2</sup>
37(14)	CH <sub>3</sub>	2	H		
37(15)	CH <sub>3</sub>	2	H		
37(16)	CH <sub>3</sub>	2	H	-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	
37(17)	CH <sub>3</sub>	2	H	-(CH=CH) <sub>2</sub> -COOEt	
37(18)	CH <sub>3</sub>	2	H	-CH=CH-SO <sub>2</sub> Me	
37(19)	CH <sub>3</sub>	2	H	-OSO <sub>2</sub> Me	
37(20)	CH <sub>3</sub>	2	OMe	H	-OSO <sub>2</sub> Me
37(21)	CH <sub>3</sub>	2	NO <sub>2</sub>	H	
37(22)	CH <sub>3</sub>	2	NO <sub>2</sub>	H	
37(23)	CH <sub>3</sub>	2	NO <sub>2</sub>	H	
37(24)	CH <sub>3</sub>	2	NO <sub>2</sub>	H	-OCH <sub>2</sub> OMe

表 10 の化合物の物性を以下に示す。

No.37(1)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>:1515, 1345, 1310, 1155

5 NMR(d<sub>6</sub>-DMSO) δ 値:3.28(3H,s), 3.79(3H,s), 6.8-7.3(5H,m), 7.9-8.4(6H,m)

No.37(2)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>:2220, 1520, 1350, 1315, 1155

NMR(d<sub>6</sub>-DMSO) δ 値:3.26(3H,s), 7.1-7.5(3H,m), 7.7-8.5(8H,m)

No.37(3)

10 IR(KBr)cm<sup>-1</sup>:1530, 1350, 1310, 1155

NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  值:3.24(3H,s), 7.0-8.5(11H,m)

No.37(4)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ :3465, 1520, 1345, 1315, 1150

NMR( $d_6$ -DMSO+D<sub>2</sub>O)  $\delta$  值:3.33(3H,s), 6.8-7.6(9H,m)

5 No.37(5)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ :1520, 1350, 1310, 1150

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  值:3.13(3H,s), 6.66(2H,s), 6.9-8.6(11H,m)

No.37(6)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ :2230, 1310, 1150

10 NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  值:3.23(3H,s), 6.9-7.5(3H,m), 7.6-8.3(8H,m)

No.37(7)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ :2225, 1300, 1145

NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  值:1.0-2.3(10H,m), 3.33(3H,s), 4.4-4.9(1H,m), 7.3-8.3(7H,m)

No.37(8)

15 IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ :2230, 1320, 1150

NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  值:3.26(3H,s), 6.9-7.7(6H,m), 7.7-8.2(6H,m)

No.37(9)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ :2235, 1300, 1145

NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  值:3.28(3H,s), 6.8-7.1(1H,m)7.2-8.3(10H,m)

20 No.37(10)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ :2230, 1315, 1155

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  值:3.08(3H,s), 6.8-8.2(11H,m)

No.37(11)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ :1315, 1150

25 NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  值:3.27(3H,s), 6.9-8.1(12H,m)

No.37(12)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ :3245, 1630, 1310, 1150

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  值:0.7-2.0(5H,m), 3.1(3H,s), 3.0-3.8(2H,m), 6.2-8.6(11H,m)

No.37(13)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 3255, 1305, 1150

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  值: 0.7-2.3(7H,m), 2.7-3.7(2H,m), 3.08(3H,s), 6.7-8.2(11H,m)

No.37(14)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 3290, 1640, 1300, 1145

5 NMR( $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  值: 1.5-2.3(8H,m), 2.5-3.0(1H,m), 3.07(3H,s), 6.6-8.2(10H,m)

No.37(15)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 1735, 1655, 1315, 1150

NMR( $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  值: 1.5-2.7(4H,m), 3.07(3H,s), 3.3-4.0(2H,m), 4.4-4.8(1H,m),  
6.6-8.3(10H,m)

10 No.37(16)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 3345, 1690, 1310, 1150

NMR( $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  值: 0.8-1.5(5H,m), 1.5-2.7(2H,m), 2.37(2H,t,  $J=7.5\text{Hz}$ ),  
3.07(3H,s), 6.6-8.7(10H,m)

No.37(17)

15 IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 1705, 1310, 1155,

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  值: 1.30(3H,t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 3.10(3H,s), 4.23(2H,q,  $J=7.5\text{Hz}$ ),  
5.97(1H,d,  $J=15\text{Hz}$ ), 6.6-8.2(13H,m)

No.37(18)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 1305, 1150

20 NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  值: 3.04(3H,s), 3.09(3H,s), 6.6-8.2(12H,m)

No.37(19)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 1360, 1155

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  值: 3.08(3H,s), 3.20(3H,s), 6.6-7.5(6H,m), 7.7-8.2(4H,m)

No.37(20)

25 IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 1355, 1305, 1180, 1150

NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  值: 3.15(3H,s), 3.26(3H,s), 3.88(3H,s), 6.9-7.3(2H,m), 7.4-  
8.2(5H,m)

No.37(21)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 1510, 1350, 1145

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値:3.14(3H,s), 6.7-9.0(11H,m)

No.37(22)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>:1515, 1350, 1300, 1150

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値:3.16(3H,s), 6.9-8.6(13H,m)

5 No.37(23)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>:1710, 1520, 1350, 1315, 1150

NMR(d<sub>6</sub>-DMSO) δ 値:1.2-2.3(8H,m), 3.30(3H,s), 4.5-5.5(2H,m), 7.4-8.2(12H,m)

No.37(24)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>:1525, 1345, 1305, 1145

10 NMR(d<sub>6</sub>-DMSO) δ 値:3.29(3H,s), 3.39(3H,s), 5.37(2H,s), 7.6-8.3(7H,m)

#### 実施例 38

2- (2,4-ジフルオロフェノキシ) -4'-メチルスルホニル-1,1'-ビフェニル-5-カルボン酸 3.20g および触媒量のN,N-ジメチルホルムアミドを塩化メチレン 30ml に溶解させ、塩化チオニル 0.86ml を滴下し、1時間加熱還流させる。

15 減圧下に溶媒を留去した後、トルエンを加え、再度減圧下に溶媒を留去する。得られた黄色油状物を塩化メチレン 30ml に溶解させ、氷冷下、ジアゾメタン 3.32g のエーテル溶液に加える。反応終了後、酢酸を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をエタノールおよびテトラヒドロフラン

20 の混合溶媒に溶解させ、室温で安息香酸銀 0.91g のトリエチルアミン 9.1ml 溶液に加え、1時間攪拌する。反応混合物を氷水および酢酸エチルの混合物に加え、2N塩酸で pH2.0 に調整し、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー [溶離液; ヘキサン:酢酸エチル=

25 3:1] で精製し、イソプロパノールで再結晶すれば、無色結晶の2- (4- (2,4-ジフルオロフェノキシ) -3- (4-メチルスルホニルフェニル) フェニル) 酢酸エチル 1.50g を得る。

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>:1720, 1315, 1150

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値:1.27(3H,t,J=7.5Hz), 3.08(3H,s), 3.64(2H,s), 4.18(2H,q,J=7.5Hz).

6.6-7.4(6H,m), 7.6-8.1(4H,m)

### 実施例 39

実施例 38 と同様にして以下の化合物を得る。

#### No.39(1)

- 5   ・ 2 - ( 3 - ( 2,4 - ジフルオロフェノキシ ) - 4 - ( 4 - メチルスルホニルフェニル ) フェニル ) 酢酸エチル

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ :1735, 1300, 1150

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値:1.23(3H,t,J=7.5Hz), 3.07(3H,s), 3.57(2H,s), 4.15(2H,q,J=7.5Hz),

6.7-8.1(10H,m)

#### 10   No.39(2)

- ・ 4 - ( 4 - ( 2,4 - ジフルオロフェノキシ ) - 3 - ( 4 - メチルスルホニルフェニル ) フェニル ) 酪酸エチル

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$ :1730, 1315, 1150

- 15   NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値 :1.22(3H,t,J=7.5Hz), 1.8-2.9(6H,m), 3.04(3H,s),  
4.12(2H,q,J=7.5Hz), 6.6-7.3(6H,m), 7.5-8.2(4H,m)

#### No.39(3)

- ・ 2 - ( 3 - ( 4 - メチルスルホニルフェニル ) - 4 - ( 2 - ピリジリオキシ ) フェニル ) 酢酸エチル

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ :1725, 1300, 1155

- 20   NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  値 :1.21(3H,t,J=7.5Hz), 3.18(3H,s), 3.77(2H,s),  
4.13(2H,q,J=7.5Hz), 6.8-8.3(11H,m)

### 実施例 40

- 2 - ( 4 - ( 2,4 - ジフルオロフェノキシ ) - 3 - ( 4 - メチルスルホニルフェニル ) フェニル ) 酢酸エチル 1.80g を N,N - ジメチルホルムアミドに溶解させ、  
25   0 - 5℃でパラホルムアルデヒド 0.14g およびナトリウムメトキシド 0.05g を加え、  
室温で 1 時間攪拌する。反応混合物を水および酢酸エチルの混合物に加え、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー [溶離液; トルエン:酢酸エチル=3:1] で精製すれば、無色

油状物の 2-(4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-3-(4-メチルスルホニルフェニル)フェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸エチル 0.91g を得る。

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$ : 3520, 1730, 1315, 1155

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 1.26(3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 3.09(3H, s), 3.7-4.5(5H, m), 6.6-7.4(6H, m),

5 7.6-8.2(4H, m)

#### 実施例 41

- 2-(4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-3-(4-メチルスルホニルフェニル)フェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸エチル 0.90g を塩化メチレンに溶解させ、0-5℃でメタンスルホンクロリド 0.18ml およびトリエチルアミン 10 0.63ml を加え、室温で 30 分間攪拌する。反応混合物を氷水および酢酸エチルの混合物に加え、2 N 塩酸で pH1.0 に調整し、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物にイソプロピルエーテルを加え、濾取すれば、無色結晶の 2-(4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-3-(4-メチルスル
- 15 ホニルフェニル)フェニル)アクリル酸エチル 0.74g を得る。

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 1710, 1300, 1150

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 1.33(3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 3.08(3H, s), 4.30(2H, q,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 5.93(1H, s), 6.38(1H, s), 6.6-8.2(10H, m)

#### 実施例 42

- 20 ヨウ化トリメチルスルホオキシニウム 0.50g をジメチルスルホキシド 3 ml に溶解させ、カリウム tert-ブトキシド 0.25g を加え、室温で 1 時間攪拌する。次いでジメチルスルホキシド 5 ml に溶解させた 2-(4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-3-(4-メチルスルホニルフェニル)フェニル)アクリル酸エチル 0.86g を加え、2 時間攪拌する。反応混合物を氷水および酢酸エチルの混合物に加え、
- 25 2 N 塩酸で pH1.0 に調整し、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー [溶離液; ヘキサン: 酢酸エチル = 50: 1] で精製すれば、無色結晶の 1-(4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-3-(4-メチルスルホニルフェニル)フェニル)シクロプロパンカルボ

ン酸エチル 0.57g を得る。

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 1710, 1310, 1145

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 1.0-1.4(5H, m), 1.4-1.8(2H, m), 3.08(3H, s), 4.13(2H, q,  $J=7.5\text{Hz}$ ),  
6.6-7.5(6H, m), 7.6-8.2(4H, m)

5 実施例 43

2- (4- (2,4-ジフルオロフェノキシ) -3- (4-メチルスルホニルフェ  
ニル) フェニル) 酢酸エチル 1.00g および 1,4-ジブロモブタン 0.27ml を N,N-  
ジメチルホルムアミド 10ml に溶解させ、氷冷下に水素化ナトリウム 0.09g を加え、  
室温で 1 時間攪拌する。再度氷冷下に水素化ナトリウム 0.09g を加え、室温で 1 時  
10 間攪拌する。反応混合物を氷水および酢酸エチルの混合物に加え、2 N 塩酸で  
pH 1.0 に調整し、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次  
洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた  
残留物をカラムクロマトグラフィー [溶離液; トルエン: 酢酸エチル = 9 : 1]  
で精製すれば、無色結晶の 1- (4- (2,4-ジフルオロフェノキシ) -3- (4-  
15 -メチルスルホニルフェニル) フェニル) シクロペンタンカルボン酸エチル 0.54g  
を得る。

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 1720, 1315, 1155

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値 : 1.18(3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.5-2.9(8H, m), 3.09(3H, s),  
4.12(2H, q,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 6.6-7.5(6H, m), 7.6-8.2(4H, m)

20 実施例 44

実施例 43 と同様にして、1- (4- (2,4-ジフルオロフェノキシ) -3- (4-  
メチルスルホニルフェニル) フェニル) シクロヘキサンカルボン酸エチルを得  
る。

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 1720, 1315, 1155

25 NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  値: 1.14(3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 0.9-2.2(8H, m), 2.2-2.7(2H, m), 3.26(3H, s),  
4.10(2H, q,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 6.7-7.6(6H, m), 7.7-8.2(4H, m)

実施例 45

2- (4- (2,4-ジフルオロフェノキシ) -3- (4-メチルスルホニルフェ  
ニル) フェニル) 酢酸エチル 2.90g をエタノール 15ml に溶解させ、1 N 水酸化ナ

トリウム水溶液 15ml を加え、1 時間加熱還流させる。反応混合物を氷水および酢酸エチルの混合物に加え、2 N 塩酸で pH1.0 に調整し、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をエタノールで再結晶すれば、無  
5 色結晶の 2 - ( 4 - ( 2,4 - ジフルオロフェノキシ ) - 3 - ( 4 - メチルスルホ  
ニルフェニル ) フェニル ) 酢酸 1.60g を得る。

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 1705, 1310, 1145

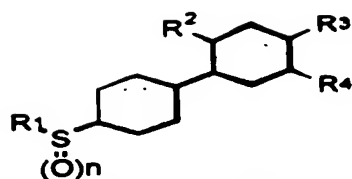
NMR( $d_6$ -DMSO+D<sub>2</sub>O)  $\delta$  値: 3.26(3H,s), 3.68(2H,s), 6.6-7.6(6H,m), 7.6-8.3(4H,m)

#### 実施例 46

10 実施例 45 と同様にして、表 11 の化合物を得る。



表11



実施例No.	R <sup>1</sup>	n	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>2</sup>
46(1)	CH <sub>3</sub>	2	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	
46(2)	CH <sub>3</sub>	2	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> COOH	
46(3)	CH <sub>3</sub>	2	H	-(CH=CH) <sub>2</sub> COOH	
46(4)	CH <sub>3</sub>	2	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> COOH	
46(5)	CH <sub>3</sub>	2	H	-CH(CH <sub>2</sub> OH)COOH	
46(6)	CH <sub>3</sub>	2	H		
46(7)	CH <sub>3</sub>	2	H		
46(8)	CH <sub>3</sub>	2	H		
46(9)	CH <sub>3</sub>	2	H		
46(10)	CH <sub>3</sub>	2	H		
46(11)	CH <sub>3</sub>	2	H		
46(12)	CH <sub>3</sub>	2	H		
46(13)	CH <sub>3</sub>	2	H		
46(14)	CH <sub>3</sub>	2	H	-OCH <sub>2</sub> COOH	
46(15)	CH <sub>3</sub>	2	H	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> COONa	

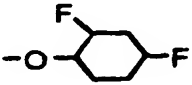
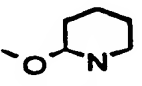
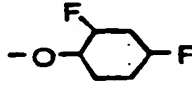
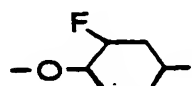

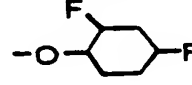
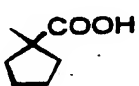
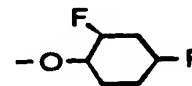
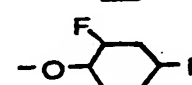

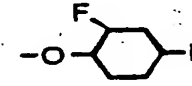
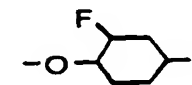
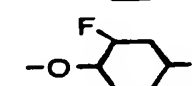
実施例No.	R <sup>1</sup>	n	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>2</sup>
46(16)	CH <sub>3</sub>	2	H	NO <sub>2</sub>	-CH=CH-COOH
46(17)	CH <sub>3</sub>	2	-CH <sub>2</sub> COOH	H	
46(18)	CH <sub>3</sub>	2	H	-CH <sub>2</sub> COOH	
46(19)	CH <sub>3</sub>	2	H	-CONHCH <sub>2</sub> COOH	
46(20)	NH <sub>2</sub>	2	H	-CH <sub>2</sub> COOH	
46(21)	NH <sub>2</sub>	2	H		
46(22)	NH <sub>2</sub>	2	H		
46(23)	NH <sub>2</sub>	2	-CH <sub>2</sub> COOH	H	
46(24)	NH <sub>2</sub>	2		H	
46(25)	NH <sub>2</sub>	2	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH	
46(26)	NH <sub>2</sub>	2	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> COOH	

表 11 の化合物の物性を以下に示す。

46(1)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>:1710, 1300, 1150

5 NMR(CDCl<sub>3</sub>+D<sub>2</sub>O) δ 値:2.6-3.2(4H,m), 3.09(3H,s), 6.7-7.4(6H,m), 7.6-8.1(4H,m)

46(2)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>:1700, 1315, 1150

NMR(d<sub>6</sub>-DMSO) δ 値:1.7-2.9(6H,m), 3.28(3H,s), 6.7-8.3(10H,m), 12.12(1H,bs)

46(3)

10 IR(KBr)cm<sup>-1</sup>:1685, 1310, 1150

NMR(CDCl<sub>3</sub>+D<sub>2</sub>O)  $\delta$  值:3.09(3H,s), 5.98(1H,d,J=15Hz), 6.6-8.2(13H,m)

46(4)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>:1725, 1150, 1295

NMR(CDCl<sub>3</sub>+D<sub>2</sub>O)  $\delta$  值:1.5-2.0(4H,m), 2.2-2.8(4H,m), 3.08(3H,s), 6.6-7.3(6H,m).

5 7.6-8.1(4H,m)

46(5)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>:3445, 1735, 1300, 1150

NMR(CDCl<sub>3</sub>+D<sub>2</sub>O)  $\delta$  值:3.09(3H,s), 3.7-4.4(3H,m), 6.6-7.5(6H,m), 7.6-8.2(4H,m)

46(6)

10 IR(KBr)cm<sup>-1</sup>:1715, 1305, 1150

NMR(d<sub>6</sub>-DMSO+D<sub>2</sub>O)  $\delta$  值:3.23(3H,s), 6.08(1H,s), 6.32(1H,s), 6.7-7.7(6H,m), 7.7-8.2(4H,m)

46(7)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>:1685, 1315, 1155

15 NMR(CDCl<sub>3</sub>+D<sub>2</sub>O)  $\delta$  值:1.1-1.5(2H,m), 1.5-1.9(2H,m), 3.08(3H,s), 6.6-7.5(6H,m), 7.6-8.2(4H,m)

46(8)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>:1735, 1685, 1310, 1150

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  值:3.10(3H,s), 6.6-7.4(5H,m), 7.6-8.5(5H,m)

20 46(9)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>:3450, 1720, 1300, 1150

NMR(d<sub>6</sub>-DMSO+D<sub>2</sub>O)  $\delta$  值:3.26(3H,s), 5.10(1H,s), 6.7-8.2(10H,m)

46(10)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>:1730, 1315, 1155

25 NMR(d<sub>6</sub>-DMSO+D<sub>2</sub>O)  $\delta$  值:3.23(3H,s), 6.08(1H,d,J=48Hz), 6.7-8.3(10H,m)

46(11)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>:3450, 1315, 1150

NMR(d-TFA)  $\delta$  值:3.30(3H,s), 5.57(1H,s), 6.7-8.3(10H,m)

46(12)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 1690, 1325, 1155,

NMR( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  值: 1.4-2.8(8H,m), 3.28(3H,s), 6.7-8.3(10H,m), 12.33(1H,bs)

46(13)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 1685, 1310, 1150

5 NMR( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  值: 1.0-2.1(8H,m), 2.1-2.7(2H,m), 3.27(3H,s), 6.7-8.2(10H,m),

12.40(1H,bs)

46(14)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 1725, 1305, 1150

NMR( $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  值: 3.08(3H,s), 4.70(2H,s), 6.7-7.4(6H,m), 7.6-8.2(4H,m)

10 46(15)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 3390, 1310, 1150

NMR( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  值: 1.4-2.2(6H,m), 3.22(3H,s), 3.8-4.2(2H,m), 6.7-8.2(10H,m)

46(16)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 1720, 1300, 1150

15 NMR( $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  值: 3.08(3H,s), 3.62(2H,s), 6.7-8.2(10H,m)

46(17)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 1715, 1310, 1145

NMR( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  值: 3.18(3H,s), 3.69(2H,s), 6.6-8.2(11H,m)

46(18)

20 IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 3390, 1720, 1655, 1300, 1150

NMR( $\text{d}_6$ -DMSO +  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  值: 3.28(3H,s), 3.8-4.2(2H,m), 6.7-8.6(10H,m)

46(19)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 3370, 1715, 1310, 1170

NMR( $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  值: 3.62(2H,s), 6.6-8.1(10H,m)

25 46(20)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 3375, 3285, 1690, 1315, 1170

NMR( $\text{d}_6$ -DMSO +  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  值: 1.0-1.7(4H,m), 6.6-8.1(10H,m)

46(21)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 3330, 3240, 1710, 1325, 1160.

NMR( $d_6$ -DMSO+D<sub>2</sub>O)  $\delta$  値:1.4-2.8(8H,m), 6.7-8.2(10H,m)

46(22)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ :3330, 3210, 1720, 1320, 1160

NMR( $d_6$ -DMSO+D<sub>2</sub>O)  $\delta$  値:3.58(2H,s), 6.7-8.1(10H,m)

5 46(23)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ :3335, 1685, 1330, 1165

NMR( $d_6$ -DMSO+D<sub>2</sub>O)  $\delta$  値:1.0-1.6(4H,m), 6.7-7.9(10H,m)

46(24)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ :3365, 3265, 1715, 1335, 1160

10 NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  値:2.3-2.9(4H,m), 6.6-8.1(10H,m)

46(25)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ :3360, 3280, 1735, 1165

NMR( $d_6$ -DMSO+D<sub>2</sub>O)  $\delta$  値:1.6-2.9(6H,m), 6.7-8.2(10H,m)

#### 実施例 47

- 15 3-(4-(2,4-ジフルオロフェノキシ))-3-(4-メチルスルホニルフェニル)フェニル)アクリル酸エチル 0.75g および 5%パラジウム-炭素 0.25g を N,N-ジメチルホルムアミド 7.5ml に加え、常温、常圧下、水素気流下、30 分間攪拌する。不溶物を濾去した後、濾液に酢酸エチルを加え、水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物にイソプロピルエーテルを加え、濾取すれば、無色結晶の 3-(4-(2,4-ジフルオロフェノキシ))-3-(4-メチルスルホニルフェニル)フェニル)プロピオン酸エチル 0.56g を得る。

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ :1720, 1315, 1150

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  値:1.23(3H,t,J=7.5Hz), 2.4-3.1(4H,m), 3.08(3H,s), 4.12(2H,q,J=7.5Hz),

25 6.6-7.4(6H,m), 7.6-8.1(4H,m)

#### 実施例 48

2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-5-ホルミル-4'-メチルチオ-1,1'-ビフェニル 1.00g および ((1,3-ジオキサラン-2-イル)メチル)トリフェニルホスホニウムブロミド 1.57g を塩化メチレン 10ml に加え、氷冷下、カリウム

- tert-ブトキシド 0.41g を添加する。同温度で 2 時間攪拌した後、さらに室温で 2 時間攪拌する。反応混合物を氷水およびクロロホルムの混合物に加え、1 N 塩酸で pH5.0 に調整し、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物に 6 N 塩酸 10ml および 1,4-ジオキサン 10ml を加え、室温で 24 時間攪拌する。反応混合物を氷水および酢酸エチルの混合物に加え、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー [溶離液; ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1] で精製すれば、無色油状物の 2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-5-(2-ホルミルエテニル)-4'-メチルチオ-1,1'-ビフェニル 0.90g を得る。

IR(neat)cm<sup>-1</sup>: 1670

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 2.53(3H,s), 6.4-7.8(12H,m), 9.75(1H,d,J=8.0Hz)

#### 実施例 49

- ジエチルホスホノ酢酸エチル 0.51ml を含むテトラヒドロフラン 5 ml の溶液に氷冷下、60%水素化ナトリウム 0.10g を分割添加する。次いで、2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-5-(2-ホルミルエテニル)-4'-メチルチオ-1,1'-ビフェニル 0.90g のテトラヒドロフラン溶液 5 ml を滴下し、室温で 1 時間攪拌する。反応混合物を氷水および酢酸エチルの混合物に加え、2 N 塩酸で pH1.0 に調整し、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物にイソプロピルエーテルを加え、濾取すれば、無色結晶の 5-(4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-3-(4-メチルチオフェニル)-2,4-ペンタジエン酸エチル 0.52g を得る。

25 IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 1710, 1625

NMR(d<sub>6</sub>-DMSO) δ 値 : 1.25(3H,t,J=7.5Hz), 2.50(3H,s), 4.18(2H,q,J=7.5Hz), 6.10(1H,d,J=15Hz), 6.7-7.8(13H,m)

#### 実施例 50

実施例 47 と同様にして、5-(4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-3-(4

ーメチルスルホニルフェニル) フェニル) 吉草酸エチルを得る。

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$ : 1735, 1315, 1155

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 1.24(3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.5-1.9(4H, m), 2.2-2.9(4H, m), 3.07(3H, s), 4.14(2H, q,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 6.6-7.4(6H, m), 7.6-8.2(4H, m)

#### 5 実施例 51

窒素雰囲気下、メチルスルホニルメチルホスホン酸ジエチル 0.65g をテトラヒドロフラン 10ml に溶解させ、 $-78^\circ\text{C}$  に冷却後、攪拌しながら、 $n$ -ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.68 N) 1.68ml を滴下し、同温度で 1 時間攪拌する。反応混合物に 2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-5-ホルミル-4'-メチルチオ-1,1'-ビフェニル 1.00g を含むテトラヒドロフラン溶液 10ml を滴下し、同温度で 1 時間、室温で 1 時間攪拌する。反応混合物を氷水および酢酸エチルの混合物に加え、2 N 塩酸で pH1.0 に調整し、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー [溶離液; ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1] で精製すれば、無色油状物の 2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-5-(2-メチルスルホニルエチル)-4'-メチルチオ-1,1'-ビフェニル 1.30g を得る。

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 1295, 1125

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 2.51(3H, s), 3.01(3H, s), 6.6-7.8(12H, m)

#### 20 実施例 52

実施例 47 と同様にして 4'-メチルスルホニル-5-(2-メチルスルホニルエチル)-2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-1,1'-ビフェニルを得る。

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 1305, 1150

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 2.89(3H, s), 3.07(3H, s), 2.8-3.4(4H, m), 6.6-7.4(6H, m), 7.6-8.2(4H, m)

#### 実施例 53

5-アセチル-2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-4'-メチルスルホニル-1,1'-ビフェニル 1.35g、ヨウ化トリメチルスルホニウム 1.03g、ジメチルスルホキシド 7 ml およびテトラヒドロフラン 7 ml の混合物に氷冷下、カリウム *tert*-ブ

トキシド 0.57g を加え、2 時間攪拌した後、さらに室温で 2 時間攪拌する。反応混合物を氷水および酢酸エチルの混合物に加え、2 N 塩酸で pH5.0 に調整し、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をトルエン 10ml  
5 に溶解させた後、ケイ酸アルミニウム 0.50g を加え、1 時間加熱還流させる。不溶物を濾去した後、減圧下に溶媒を留去すれば、無色油状物の 2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-5-(1-ホルミルエチル)-4'-メチルスルホニル-1,1'-ビフェニル 0.80g を得る。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値 :1.50(3H,d,J=7.5Hz), 3.09(3H,s), 3.75(1H,q,J=7.5Hz), 6.6-  
10 7.6(6H,m), 7.0-8.2(4H,m), 9.75(1H,s)

#### 実施例 54

2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-5-(1-ホルミルエチル)-4'-メチルスルホニル-1,1'-ビフェニル 0.80g および硝酸銀 0.98g をエタノール 80ml および水 24ml の混合液に加え、室温で 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 9.6ml を滴下  
15 する。同温度で 30 分間攪拌した後、不溶物を濾去し、濾液を氷水および酢酸エチルの混合物に加え、6 N 塩酸で pH1.0 に調整し、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー〔溶離液：酢酸エチル〕で精製すれば、無色結晶 2-(4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-3-(4-メチルスルホニルフェニル)フェニル)プロピオン酸 0.02g を得る。  
20

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>:1700, 1315, 1155

NMR(CDCl<sub>3</sub>+D<sub>2</sub>O) δ 値:1.55(3H,d,J=7.5Hz), 3.08(3H,s), 3.80(1H,q,J=7.5Hz), 6.5-  
8.2(10H,m)

#### 実施例 55

25 窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン 5 ml にジイソプロピルアミン 0.31ml を加え、-78℃で、n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.68 N) 1.33ml を滴下し、同温度で、1 時間攪拌する。ついで、2-(4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-3-(4-メチルスルホニルフェニル)フェニル)酢酸エチル 1.00g のテトラヒドロフラン溶液 5 ml を滴下し、1 時間攪拌する。反応混合物に四臭化炭素 0.74g のテ



- トラヒドロフラン溶液 5 ml を滴下し、同温度で 1 時間攪拌した後、室温で 1 時間攪拌する。反応混合物を氷水および酢酸エチルの混合物に加え、2 N 塩酸で pH1.0 に調整し、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー〔溶離液；ヘキサン：酢酸エチル=3：1〕で精製すれば、無色油状物を得る。得られた油状物を 50% アセトン水 20ml に加え、室温で硝酸銀 0.42g を加え、4 時間攪拌する。不溶物を濾去後、濾液を水および酢酸エチルの混合物に加え、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。
- 10 得られた残留物をカラムクロマトグラフィー〔溶離液；トルエン：酢酸エチル=20：1〕で精製すれば、無色油状物の 2-(4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-3-(4-メチルスルホニルフェニル)フェニル)グルオキシル酸エチル 0.19g を得る。

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$ : 1735, 1685, 1320, 1150

- 15 NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 1.42(3H,t,J=6.5Hz), 3.10(3H,s), 4.45(2H,q,J=6.5Hz), 6.7-7.5(4H,m), 7.7-8.3(6H,m)

#### 実施例 56

- 2-(4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-3-(4-メチルスルホニルフェニル)フェニル)酢酸エチル 0.20g、N-ブromoコハク酸 0.08g、2,2'-アゾビス(イソブチロニトリル) 0.01g を四塩化炭素 4 ml に加え、1 時間加熱還流させる。
- 20 反応混合物を水およびクロロホルムの混合物に加え、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー〔溶離液；ヘキサン：酢酸エチル=3：1〕で精製すれば、無色油状物の 2-ブromo-2-(4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-3-(4-メチルスルホニルフェニル)フェニル)酢酸エチル 0.22g を得る。
- 25

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$ : 1740, 1315, 1155

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 1.30(3H,t,J=7.5Hz), 3.08(3H,s), 4.26(2H,q,J=7.5Hz), 5.35(1H,s), 6.6-8.2(10H,m)

## 実施例 57

- 2-ブロモ-2-(4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-3-(4-メチルスルホニルフェニル)フェニル)酢酸エチル 0.60g、アセトン 12ml および水 3 ml の混合物に硝酸銀 0.58g を加え、室温で 5 時間攪拌する。不溶物を濾去した後、濾液を水および酢酸エチルの混合物に加え、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー〔溶離液；トルエン：酢酸エチル=2：1〕で精製すれば、無色油状物の 2-(4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-3-(4-メチルスルホニルフェニル)フェニル)-2-ヒドロキシ酢酸エチル 0.23g を得る。

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3480, 1735, 1305, 1150

NMR(CDCl<sub>3</sub>+D<sub>2</sub>O) δ 値 : 1.27(3H,t,J=7.5Hz), 3.08(3H,s), 4.28(2H,q,J=7.5Hz), 5.20(1H,s), 6.6-8.2(10H,m)

## 実施例 58

- 2-ブロモ-2-(4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-3-(4-メチルスルホニルフェニル)フェニル)酢酸エチル 0.59g をアセトニトリル 5 ml に溶解させ、室温でフッ化銀 0.29g を含むアセトニトリル 5 ml を滴下し、12 時間攪拌する。不溶物を濾去し、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー〔溶離液；ヘキサン：酢酸エチル=3：1〕で精製すれば、無色油状物の 2-フルオロ-2-(4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-3-(4-メチルスルホニルフェニル)フェニル)酢酸エチル 0.45g を得る。

IR(neat)cm<sup>-1</sup>: 1755, 1315, 1150

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値 : 1.28(3H,t,J=7.5Hz), 3.09(3H,s), 4.28(2H,q,J=7.5Hz), 5.80(1H,d,J=48Hz), 6.6-8.2(10H,m)

## 25 実施例 59

2-ブロモ-2-(4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-3-(4-メチルスルホニルフェニル)フェニル)酢酸エチル 0.60g を N,N-ジメチルホルムアミド 10ml に溶解させ、室温でアジ化ナトリウム 0.08g を加え、1 時間攪拌する。反応混合物を氷水および酢酸エチルの混合物に加え、2 N 塩酸で pH1.0 に調整し、有

- 機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー〔溶離液；トルエン：酢酸エチル＝9：1〕で精製すれば無色油状物の2-アジド-2-(4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-3-(4-メチルスルホニルフェニル)フェニル)酢酸エチル 0.63gを得る。

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$ : 2110, 1735, 1315, 1150

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 1.42(3H, t, J=6.5Hz), 3.10(3H, s), 4.44(2H, q, J=6.5Hz), 6.7-7.3(4H, m), 7.6-8.3(6H, m)

#### 実施例 60

- 10 2-アジド-2-(4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-3-(4-メチルスルホニルフェニル)フェニル)酢酸エチル 0.63g および5%パラジウム-炭素 0.20g をエタノールに加え、常温、常圧下、水素気流下、2時間攪拌する。不溶物を濾去した後、減圧下に溶媒を留去すれば、黄色油状物の2-アミノ-2-(4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-3-(4-メチルスルホニルフェニル)フェニル)酢酸エチル 0.12gを得る。

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$ : 3380, 1735, 1315, 1150

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 1.23(3H, t, J=7.5Hz), 3.08(3H, s), 4.20(2H, q, J=7.5Hz), 4.62(1H, s), 6.7-8.2(12H, m)

#### 実施例 61

- 20 2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-4'-メチルスルホニル-5-メチルスルホニルオキシ-1,1'-ビフェニル 4.00g、1,4-ジオキサン 30ml および1N水酸化ナトリウム水溶液 30mlの混合物を50℃で4時間攪拌した後、70℃で2時間攪拌する。反応混合物を氷水および酢酸エチルの混合物に加え、2N塩酸で pH1.0 に調整し、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をトルエンで再結晶すれば、無色結晶の2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-5-ヒドロキシ-4'-メチルスルホニル-1,1'-ビフェニル 3.40gを得る。

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 3460, 1300, 1150

NMR( $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  値: 3.08(3H, s), 6.5-8.2(10H, m)

## 実施例 62

- 2- (2,4-ジフルオロフェノキシ) -5-ヒドロキシ-4'-メチルスルホニル-1,1'-ビフェニル 1.00g および N,N-ジメチルホルムアミド 10ml の混合物に氷冷下、カリウム t-ブトキシド 0.33g を分割添加する。反応混合物にプロモ酢酸エチル 0.49g を加え、室温で 6 時間攪拌する。反応混合物を氷水および酢酸エチルの混合物に加え、2 N 塩酸で pH1.0 に調整し、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を溶媒を留去する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー [溶離液; トルエン: 酢酸エチル = 10: 1] で精製すれば、無色結晶の 2- (4- (2,4-ジフルオロフェノキシ) -3- (4-メチルスルホニルフェニル) フェノキシ) 酢酸エチル 1.00g を得る。

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 1745, 1315, 1150

NMR(d<sub>6</sub>-DMSO) δ 値: 1.22(3H,t,J=7.5Hz), 3.25(3H,s), 4.20(2H,q,J=7.5Hz), 4.85(2H,s), 6.7-7.5(6H,m), 7.7-8.2(4H,m)

## 15 実施例 63

実施例 62 と同様にして以下の化合物を得る。

No.63(1)

・ 5- (4- (2,4-ジフルオロフェノキシ) - (3-メチルスルホニルフェニル) フェノキシ) 吉草酸エチル

20 IR(neat)cm<sup>-1</sup>: 1730, 1315, 1155

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 1.25(3H,t,J=7.5Hz), 1.6-2.2(4H,m), 2.2-2.6(2H,m), 3.06(3H,s), 3.9-4.2(2H,m), 4.13(2H,q,J=7.5Hz), 6.6-7.2(6H,m), 7.6-8.2(4H,m)

No.63(2)

・ 5- (6-シアノ-6-メチルヘプチルオキシ) -2- (2,4-ジフルオロフェノキシ) -4'-メチルスルホニル-1,1'-ビフェニル

25

IR(neat)cm<sup>-1</sup>: 2235, 1315, 1150

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 1.1-2.1(14H,m), 3.06(3H,s), 3.8-4.2(2H,m), 6.6-7.1(6H,m), 7.6-8.2(4H,m)

## 実施例 64

- 5- (6-シアノ-6-メチルヘプチルオキシ) -2- (2,4-ジフルオロフェノキシ) -4'-メチルスルホニル-1,1'-ビフェニル 0.40g を濃硫酸 2 ml、酢酸 4 ml および水 4 ml の混合物に溶解させ、3日間加熱還流させる。反応混合物を氷水および酢酸エチルの混合物に加え、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー [溶離液; トルエン: 酢酸エチル = 5:1] で精製し、無色油状物 0.39g を得る。得られた油状物を 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 0.66ml に溶解させ、エチルエーテルで洗浄した後、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物にエチルエーテルを加え、濾取すれば、
- 10 無色結晶の 7- (3- (2,4-ジフルオロフェノキシ) -4- (4-メチルスルホニルフェニル) フェノキシ) -2,2-ジメチルヘプタン酸 0.30g をナトリウム塩として得る。

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 3420, 1300, 1150

- NMR( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  値: 0.98(6H,s), 1.2-1.9(8H,m), 3.22(3H,s), 3.8-4.2(2H,m), 6.7-8.1(10H,m)

#### 実施例 65

- 2-ヒドロキシ-4-メトキシ-4'-メチルスルホニル-1,1'-ビフェニル 1.50g、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 6.5ml、水 8.5ml およびジフェニルヨードニウムクロリド 1.71g の混合物を 2 時間加熱還流させる。反応混合物を氷水および酢酸エチルの混合物に加え、2 N 塩酸で pH1.0 に調整し、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物にイソプロピルエーテルを加え、濾取すれば、無色結晶の 4-メトキシ-4'-メチルスルホニル-2-フェノキシ-1,1'-ビフェニル 1.75g を得る。

- 25 IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 1300, 1145

NMR( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  値: 3.23(3H,s), 3.76(3H,s), 6.54(1H,d,J=2.0Hz), 6.8-8.1(11H,m)

#### 実施例 66

- 4-メトキシ-4'-メチルスルホニル-2-フェノキシ-1,1'-ビフェニル 1.50g を塩化メチレン 15ml に溶解させ、氷冷下、三臭化ホウ素 0.44ml を滴下する。

同温度で30分間攪拌した後、室温で一夜放置する。反応混合物を氷水中に加え、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物にイソプロピルエーテルを加え、濾取すれば、無色結晶の4-ヒドロキシ-4'-メチルスルホニル-2-フェノキシ-1,1'-ビフェニル 1.34gを得る。

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 3425, 1300, 1145

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 3.05(3H, s), 5.20(1H, bs), 6.4-8.1(12H, m)

#### 実施例 67

4-ヒドロキシ-4'-メチルスルホニル-2-フェノキシ-1,1'-ビフェニル 1.30g、ヨウ化カリウム 0.70g、6-クロロ-1,1-ジメチルエナントニトリル 0.73g および炭酸カリウム 0.58g の混合物を 80℃で6時間攪拌する。反応混合物を氷水および酢酸エチルの混合物に加え、2N塩酸で pH1.0 に調整し、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー [溶離液; トルエン: 酢酸エチル = 9:1] で精製すれば、無色結晶の 4-(6-シアノ-6-メチルヘプチルオキシ)-4'-メチルスルホニル-2-フェノキシ-1,1'-ビフェニル 1.36gを得る。

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 2230, 1310, 1150

NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  値: 1.0-2.2(14H, m), 3.27(3H, s), 3.7-4.2(2H, m), 6.48(1H, d, J=2.0Hz),

6.7-8.1(11H, m)

#### 実施例 68

4-(6-シアノ-6-メチルヘプチルオキシ)-4'-メチルスルホニル-2-フェノキシ-1,1'-ビフェニル 0.50g、ジメチルスルホキシド 5 ml、炭酸カリウム 0.02g および 30%過酸化水素 0.15ml の混合物を 80℃で12時間攪拌させる。反応混合物を氷水および酢酸エチルの混合物に加え、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をイソプロピルアルコールで再結晶すれば、無色結晶の 4-(6-カルバモイル-6-メチルヘプチルオキシ)-4'-メチルスルホニル-2-フェノキシ-1,1'-ビフェニル 0.47gを得る。

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 3455, 1655, 1300, 1150

NMR( $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  値: 1.0-2.1(8H, m), 1.18(6H, s), 3.04(3H, s), 3.90(2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 6.4-8.1(12H, m)

#### 実施例 69

- 5 4-(6-シアノ-6-メチルヘプチルオキシ)-4'-メチルスルホニル-2-フェノキシ-1,1'-ビフェニル 0.75g、濃硫酸 4 ml、酢酸 8 ml および水 8 ml の混合物を 2 日間加熱還流させる。反応混合物を氷水および酢酸エチルの混合物に加え、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物を
- 10 イソプロピルエーテルで再結晶すれば、無色結晶の 7-(4-(4-メチルスルホニルフェニル)-3-(フェノキシ)フェノキシ)-2,2-ジメチルヘプタン酸 0.56g を得る。

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 1685, 1310, 1150

- NMR( $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  値: 1.0-2.0(8H, m), 1.19(6H, s), 3.03(3H, s), 3.7-4.1(2H, m), 6.4-
- 15 8.1(12H, m)

#### 実施例 70

- 4-(6-シアノ-6-メチルヘプチルオキシ)-4'-メチルスルホニル-2-フェノキシ-1,1'-ビフェニル 0.50g、トリブチルチンアジド 1.04g およびキシレン 5 ml の混合物を 6 時間加熱還流させる。反応混合物を氷水およびトルエンの
- 20 混合物に加え、2 N 塩酸で pH1.0 に調整し、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー〔溶離液: ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1〕で精製すれば、無色油状物 0.60g を得る。得られた油状物を 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 1.04ml に溶解させ、エチルエーテルで洗浄し
- 25 た後、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物にエチルエーテルを加え、濾取すれば、無色結晶の 4'-メチルスルホニル-4-(6-メチル-6-(テトラゾール-5-イル)ヘプチルオキシ)-2-フェノキシ-1,1'-ビフェニル 0.42g をナトリウム塩として得る。

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 1305, 1150

NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  値 :0.9-1.9(14H,m), 3.20(3H,s), 3.90(2H,t,J=7.5Hz),  
6.45(1H,d,J=2.0Hz), 6.7-8.1(11H,m)

#### 実施例 71

- 実施例 69 と同様にして、2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-4'-メチルチ  
5 オ-1,1'-ビフェニル-5-カルボン酸を得る。

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ :1685

NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  値:2.53(3H,s), 6.8-8.1(10H,m), 12.82(1H,bs)

#### 実施例 72

実施例 23 と同様にして以下の化合物を得る。

#### 10 No.72(1)

- ・ 5-(N-ブチルカルバモイル)-2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-4'-  
-メチルチオ-1,1'-ビフェニル

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$ :3315, 1685

NMR( $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  値:0.7-2.0(9H,m), 2.52(3H,s), 6.6-8.0(10H,m)

#### 15 No.72(2)

- ・ 1-(4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-3-(4-メチルチオフェニル)  
ベンゾイル)ピロリジン-2-カルボン酸

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ :1735

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値 :1.6-2.7(4H,m), 2.50(3H,s), 3.4-4.0(2H,m), 4.5-5.0(1H,m),

20 8.81(1H,bs), 6.6-8.2(10H,m)

#### No.72(3)

- ・ (4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-3-(4-メチルスルホニルフェニ  
ル)フェニル)カルボニルアミノ酢酸メチル

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ :3410, 1740, 1655, 1300, 1150

25 NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  値:3.28(3H,s), 3.70(3H,s), 3.9-4.4(2H,m), 6.8-8.4(10H,m), 8.9-  
9.3(1H,m)

#### No.72(4)

- ・ 2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-4'-メチルスルホニル-5-ピペリジ  
ノカルボニル-1,1'-ビフェニル



IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 1630, 1315, 1150

NMR( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  値: 1.4-1.9(6H,m), 3.26(3H,s), 3.0-3.7(4H,m), 6.7-8.3(10H,m)

#### 実施例 73

- 実施例 15 と同様にして 5-アミノ-2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-4'-  
5-メチルチオ-1,1'-ビフェニルを得る。

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$ : 3455, 3370

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 2.48(3H,s), 3.60(2H,bs), 6.4-7.8(10H,m)

#### 実施例 74

- 5-アミノ-2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-4'-メチルチオ-1,1'-  
10-ビフェニル 1.00g を塩化メチレン 10ml に溶解させ、氷冷下、トリエチルアミン  
0.49ml およびシクロペンタンカルボニルクロライド 0.42ml を順次加え、同温度で  
2時間攪拌する。反応混合物を氷水に加え、2N塩酸で pH 1 に調整し、有機層を  
分取する。得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩  
15-水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去すれば  
無色油状物の 5-シクロペンチルカルボニルアミノ-2-(2,4-ジフルオロ  
フェノキシ)-4'-メチルチオ-1,1'-ビフェニル 1.20g を得る。

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 3290, 1655

NMR( $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  値: 1.5-2.3(8H,m), 2.3-3.0(1H,m), 2.47(3H,s), 6.6-7.8(10H,m)

#### 実施例 75

- 20-実施例 74 と同様にして以下の化合物を得る。

No.75(1)

・ 2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-4'-メチルチオ-5-プロピオニルア  
ミノ-1,1'-ビフェニル

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$ : 3300, 1665

- 25- NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 1.01(3H,t,J=7.5Hz), 1.5-2.1(2H,m), 2.35(2H,t,J=7.5Hz),  
2.50(3H,s), 6.7-7.8(10H,m)

No.75(2)

・ 5-トリフルオロアセチルアミノ-2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-4'-  
-メチルスルホニル-1,1'-ビフェニルを得る。

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 3335, 1735, 1295, 1150

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 3.10(3H, s), 6.6-8.6(11H, m)

#### 実施例 76

- 5-アミノ-2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-4'-メチルチオ-1,1'-  
5 ビフェニル 0.92g を塩化メチレン 10ml に溶解させ、氷冷下、トリエチルアミン  
0.45ml および n-ブチルスルホニルクロライド 0.38ml を順次加え、同温度で2時  
間攪拌する。反応混合物を氷水に加え、2N塩酸で pH1.0 に調整し、有機層を分  
取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシ  
ウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をカラムクロマトグ  
10 ラフィー〔溶離液; ヘキサン: 酢酸エチル = 5 : 1〕で精製すれば、無色油状物  
の5-ブチルスルホニルアミノ-2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-4'-メ  
チルチオ-1,1'-ビフェニル 0.64g を得る。

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$ : 3255, 1375, 1150

- NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 0.7-2.3(7H, m), 2.52(3H, s), 2.7-3.6(2H, m), 6.4(1H, bs), 6.6-  
15 7.7(10H, m)

#### 実施例 77

実施例 76 と同様にして2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-4'-メチルスル  
ホニル-5-メチルスルホニルアミノ-1,1'-ビフェニルを得る。

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 3265, 1325, 1295, 1150

- 20 NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  値: 3.04(3H, s), 3.25(3H, s), 6.8-8.2(10H, m), 9.90(1H, s)

#### 実施例 78

- 5-シアノ-2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-4'-メチルスルホニル-1,  
1'-ビフェニル 1.00g をキシレン 10ml に溶解させ、トリブチルチンアジド 2.26g  
を加え、5時間加熱還流させた後、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物に  
25 メタノール 28ml および1N塩酸 20ml を加え、室温で1時間攪拌し、析出した結  
晶を濾取する。得られた結晶をジエチルエーテルで洗浄後、エタノールで再結晶  
すれば無色結晶の2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-4'-メチルスルホニル  
-5-(テトラゾール-5-イル)-1,1'-ビフェニル 0.74g を得る。

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 3395, 1300, 1140

NMR( $d_6$ -DMSO+ $D_2O$ )  $\delta$  値:3.29(3H,s), 6.9-8.3(10H,m)

#### 実施例 79

2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-4'-メチルスルホニル-5-(テトラゾール-5-イル)-1,1'-ビフェニル 0.70g をエーテル 14ml および酢酸エチル 7  
5 ml に溶解させ、氷冷下、ジアゾメタン 0.69g のエーテル溶液を加える。室温で 1  
時間攪拌した後、酢酸を加える。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、  
水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に  
溶媒を留去する。得られた残留物をエタノールで再結晶すれば、無色結晶の 2-  
(2,4-ジフルオロフェノキシ)-4'-メチルスルホニル-5-(1-メチル-  
10 テトラゾール-5-イル)-1,1'-ビフェニル 0.40g を得る。

IR(KBr) $cm^{-1}$ :1310, 1155

NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$  値:3.09(3H,s), 4.4(3H,s), 6.6-8.4(10H,m)

#### 実施例 80

(1) 5-シアノ-2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-4'-メチルスルホニル-1,1'-  
15 ル-1,1'-ビフェニル 1.00g をエタノール 10ml に溶解させ、氷冷下、塩化水素  
ガスを導入する。室温で 24 時間攪拌した後、減圧下に溶媒を留去する。得られた  
残留物にイソプロピルエーテルを加え、濾取すれば、無色結晶の 5-エトキシイ  
ミノ-2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-4'-メチルスルホニル-1,1'-  
ビフェニル 1.14g を塩酸塩として得る。

(2) 5-エトキシイミノ-2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-4'-メチル  
20 スルホニル-1,1'-ビフェニル塩酸塩 1.00g をエタノール 5 ml に加え、氷冷下  
2.8 N の乾燥アンモニア-エタノール溶液 8 ml を加え、24 時間加熱還流させ、減  
圧下に溶媒を留去する。得られた残留物を水および酢酸エチルの混合物に加え、  
有機層を分取する。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウ  
ムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をアセトニトリルで再  
25 結晶すれば、無色結晶の 5-アミノ-2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-  
4'-メチルスルホニル-1,1'-ビフェニル 0.30g を得る。

IR(KBr) $cm^{-1}$ :3395, 1300, 1145

NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  値:3.28(3H,s), 6.8-8.3(10H,m), 9.1-9.7(3H,m)

## 実施例 81

- (1) 窒素雰囲気下、60%水素化ナトリウム 0.08g をN,N-ジメチルホルムアミド 5 ml に加える。得られた溶液に室温でブロモメチルトリフェニルホスホニウム  
5 プロミド 0.80g を溶解させたN,N-ジメチルホルムアミド 10ml を 10 分間かけて  
滴下する。1 時間攪拌した後、2-ホルミル-4'-メチルチオ-4-ニトロ-1,1'-ビフェニル 0.50g を溶解させたN,N-ジメチルホルムアミド 5 ml を 15℃で  
30 分間かけて滴下する。反応混合物を室温で 1 時間、ついで 50℃で 1 時間攪拌し  
た後、氷水および酢酸エチルの混合物に加え、2 N 塩酸で pH5.0 に調整し、有機  
層を分取する。得られた有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネ  
10 シウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をカラムクロマト  
グラフィー〔溶離液；ヘキサン：酢酸エチル=6：1〕で精製すれば、黄色結晶  
の 2-(2-ブロモエチル)-4'-メチルチオ-4-ニトロ-1,1'-ビフェ  
ニル 0.10g を得る。

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 1515, 1340

- 15 NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 2.56(3H,s), 6.8-8.5(9H,m)

- (2) 窒素雰囲気下、4-ピリジルトリブチルチン 0.17g、2-(2-ブロモエ  
テニル)-4'-メチルチオ-4-ニトロ-1,1'-ビフェニル 0.20g およびテトラ  
キス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 0.33g をキシレン 10ml に加え、  
4 時間加熱還流させる。不溶物を濾去した後、減圧下に溶媒を留去する。得られ  
20 た残留物をカラムクロマトグラフィー〔溶離液；ヘキサン：酢酸エチル=10：1〕  
で精製すれば、黄色結晶の 4'-メチルチオ-4-ニトロ-2-(2-(4-ピリ  
ジル)エチル)-1,1'-ビフェニル 0.10g を得る。

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 1515, 1350

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 2.57(3H,s), 6.9-9.0(13H,m)

## 25 実施例 82

実施例 81 (2) と同様にして 4'-メチルチオ-4-ニトロ-2-(2-(チアゾ  
ル-2-イル)エチル)-1,1'-ビフェニルを得る。

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 1510, 1345

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 2.52(3H,s) 7.2-8.8(11H,m)

## 実施例 83

2-(3-ベンゾイルオキシシクロヘキシルオキシ)-4'-メチルスルホニル-4-ニトロ-1,1'-ビフェニル 0.30g を 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 3 ml、ジオキサン 3 ml およびエタノール 1 ml の混合溶媒に加え、40 分間加熱還流させる。

- 5 反応混合物を氷水およびクロロホルムの混合物に加え、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー〔溶離液；トルエン：酢酸エチル＝5：1〕で精製すれば、黄色結晶の 2-(3-ヒドロキシシクロヘキシルオキシ)-4'-メチルスルホニル-4-ニトロ-1,1'-
- 10 -ビフェニル 1.10g を得る。

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 3385, 1520, 1345, 1315, 1155

NMR( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  値: 0.8-2.6(8H,m), 3.30(3H,s), 3.0-3.8(1H,m), 4.2-4.9(1H,m), 7.5-8.2(7H,m)

## 実施例 84

- 15 2-ヒドロキシ-4'-メチルスルホニル-4-ニトロ-1,1'-ビフェニル 1.00g、2-エチルチオプロパノール 0.50g およびトリフェニルホスフィン 0.90g をテトラヒドロフラン 10ml に溶解させる。反応混合物に 15℃でジエチルアゾジカルボキシレート 0.77g を滴下し、室温で 6 時間攪拌する。得られた反応混合物を氷水および酢酸エチルの混合物に加え、有機層を分取する。得られた有機層を水、
- 20 1 N 水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー〔溶離液；トルエン：酢酸エチル＝5：1〕で精製すれば、黄色結晶の 2-(2-エチルチオプロポキシ)-4'-メチルスルホニル-4-ニトロ-1,1'-ビフェニル 0.33g を得る。

- 25 IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 1520, 1345, 1310, 1150

NMR( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  値: 0.8-1.5(6H,m), 2.2-2.8(3H,m), 3.26(3H,s), 4.22(2H,d,J=6.0Hz), 7.6-8.2(7H,m)

## 実施例 85

- (1) 実施例 3 と同様にして 2-ホルミル-4'-メチルチオ-5-ニトロ-1,

1'-ビフェニルを得る。

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 1685, 1525, 1350

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 2.57(3H,s), 7.0-7.8(4H,m), 8.0-8.7(3H,m), 10.08(1H,s)

- (2) 2-ホルミル-4'-メチルチオ-5-ニトロ-1,1'-ビフェニル 2.00g を  
 5 N,N-ジメチルホルムアミド 20ml に溶解させ、シアノメチレントリフェニルホス  
 ホラン 2.20g を加える。反応混合物を 110℃ で 4 時間加熱した後、氷水および酢酸  
 の混合物に加え、1 N 塩酸で pH5.0 に調整し、有機層を分取する。得られた有機  
 層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧  
 下に溶媒を留去する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー [溶離液; ヘ  
 10 キサン: 酢酸エチル = 5 : 1] で精製すれば黄色結晶の 2-(2-シアノエテニ  
 ル)-4'-メチルチオ-5-ニトロ-1,1'-ビフェニル 1.80g を得る。

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 2220, 1520, 1350

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 2.60(3H,s), 5.5-6.2(1H,m), 7.0-8.5(8H,m)(E,Z Mix)

- (3) 窒素雰囲気下、2-(2-シアノエテニル)-4'-メチルチオ-5-ニト  
 15 ロ-1,1'-ビフェニル 1.30g およびトリブチルチンアジド 3.00g をキシレン 13ml  
 に加え、6 時間加熱還流させる。反応混合物にメタノール 20ml および 1 N 塩酸  
 20ml を加え、室温で 20 分間攪拌した後、氷水および酢酸エチルの混合物に加え、  
 有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫  
 酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をカラム  
 20 クロマトグラフィー [溶離液; トルエン: 酢酸エチル = 10 : 1] で精製すれば、  
 黄色結晶の 4'-メチルチオ-5-ニトロ-2-(2-(1H-テトラゾール-5  
 -イル)エテニル)-1,1'-ビフェニル 0.63g を得る。

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 3450, 1520, 1345

NMR( $d_6$ -DMSO- $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  値: 2.54(3H,s), 6.9-8.5(9H,m)

## 25 実施例 86

実施例 69 と同様にして以下の化合物を得る。

No.86(1)

・ 4-(2-(4-メチルスルホニルフェニル)-4-ニトロフェノキシ)安息  
 香酸

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 1685, 1525, 1345, 1305, 1150

NMR( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  値: 3.26(3H, s), 7.1-7.4(3H, m), 7.8-8.6(8H, m)

No. 86(2)

・ 4'-メチルスルホニル-2-(2-ピリジルオキシ)-1,1'-ビフェニル

5 5-カルボン酸

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 1705, 1300, 1150

NMR( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  値: 3.24(3H, s), 7.0-7.5(3H, m), 7.6-8.3(8H, m)

実施例 87

実施例 11 と同様にして 2-(4-ヒドロキシフェノキシ)-4'-メチルスルホニ

10 ル-5-ニトロ-1,1'-ビフェニルを得る。

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 3390, 1520, 1350, 1300, 1145

NMR( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  値: 3.30(3H, s), 6.8-7.2(5H, m), 7.8-8.4(6H, m), 9.62(1H, s)

実施例 88

実施例 11 と同様にして 5-シアノ-2-(1-メチル-2-オキソプロピルオキシ

15 シ)-4'-メチルスルホニル-1,1'-ビフェニルを得る。

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 2225, 1720, 1300, 1150

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 1.50(3H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 2.13(3H, s), 3.13(3H, s), 4.87(1H, q,  $J=6.8\text{Hz}$ ),

6.90(1H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.4-8.3(6H, m)

参考例 1

20 1-ブロモ-2-クロロ-5-ニトロベンゼン 12.0g、2,4-ジフルオロフェノール 7.30g および無水炭酸カリウム 7.70g を N,N-ジメチルホルムアミド 60ml に加え、2 時間加熱還流させる。反応混合物を氷水に加え、2 N 塩酸で pH1.0 に調整し、酢酸エチルで抽出する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物を

25 カラムクロマトグラフィー [溶離液; ヘキサン:酢酸エチル=20:1] で精製すれば、無色結晶の 1-ブロモ-2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-5-ニトロベンゼン 14.3g を得る。

融点: 103-104°C [エタノール]

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 1510, 1350, 1255

## 参考例 2

- 2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-4-ニトロアニリン 27.0g を濃硫酸 110ml、水 66ml および酢酸 110ml の混合溶媒に加え、0-5℃で亜硝酸ナトリウム 7.42g を含む水 66ml 溶液を滴下する。同温度で 1 時間攪拌した後、反応混合物を臭化銅 5 (I) 17.9g、臭化ナトリウム 12.8g、47% 臭化水素酸 110ml および水 66ml の混合液中へ 0-5℃で滴下する。25℃で 1 時間攪拌した後、酢酸エチルで抽出する。得られた有機層を 6 N 塩酸、水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー [溶離液; ヘキサン: 酢酸エチル = 20: 1] で精製すれば、無色結晶の 1-ブ  
10 ロモ-2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-4-ニトロベンゼン 21.7g を得る。  
融点: 103-104℃ [エタノール]

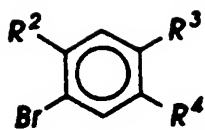
IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 1530, 1505, 1350, 1250

## 参考例 3

参考例 2 と同様にして、表 5 a および表 5 b の化合物を得る。

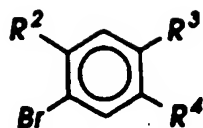


表 5 a



参考例No.	$R^2$	$R^3$	$R^4$
3(1)		$NO_2$	H
3(2)		H	$NO_2$
3(3)		$NO_2$	H
3(4)		$COCH_3$	H
3(5)		CN	H
3(6)		H	$CF_3$
3(7)		$COOCH_3$	H
3(8)		H	$COCH_3$

表 5 b



参考例No.	$R^2$	$R^3$	$R^4$
3(9)		H	COOCH <sub>3</sub>
3(10)		NO <sub>2</sub>	H
3(11)		H	CHO
3(12)		CF <sub>3</sub>	H
3(13)		H	OCH <sub>3</sub>
3(14)		H	CH <sub>3</sub>
3(15)		H	CN

表 5 a および表 5 b の化合物の物性を以下に示す。

No.3(1)

融点:73-74℃ [エタノール]

5 IR(KBr)cm<sup>-1</sup>:1520,1340

No.3(2)

油状物

IR(neat)cm<sup>-1</sup>:1515,1340,1275

No.3(3)

10 融点:119-120℃ [エタノール]

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>:1520,1345

No.3(4)

融点:72-73℃ [エタノール]

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ :1680,1505

No.3(5)

融点:118-119℃ [エタノール]

5 IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ :2235,1505

No.3(6)

油状物

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$ :1510,1325

No.3(7)

10 油状物

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$ :1725,1505

No.3(8)

融点:59-60℃ [イソプロピルエーテル]

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ :1675,1500

15 No.3(9)

融点:98.5-100℃ [酢酸エチル-ヘキサン混合溶媒]

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ :1710,1505

No.3(10)

融点:132-133℃ [エタノール]

20 IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ :1520,1505,1350

No.3(11)

融点:63-65℃ [エタノール]

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ :1700,1505,1255

No.3(12)

25 油状物

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$ :1505,1330

No.3(13)

油状物

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$ :1510,1205

N .3(14)

油状物

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$ :1505,1490,1250

No.3(15)

5 融点:93-94 [エタノール]

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ :2235,1505

参考例 4

水酸化ナトリウム 0.36g を溶解した水溶液 24ml に 2-ブロモ-5-メトキシフェ  
ノール 1.50g およびジフェニルヨードニウムクロリド 2.34g を加え、1 時間加熱還  
10 流させる。反応混合物を水および酢酸エチルの混合溶媒に加え、有機層を分取す  
る。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウム  
で乾燥させ、減圧下に溶媒を留去すれば、無色油状物の 1-ブロモ-4-メトキ  
シー-2-フェノキシベンゼン 2.10g を得る。

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$ :1595,1490,1170

15 参考例 5

参考例 4 と同様にして、1-ブロモ-4-フルオロ-2-フェノキシベンゼンを  
得る。

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$ :1580,1490,1210

参考例 6

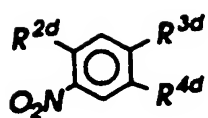
20 3'-クロロ-4'-ニトロアセトフェノン 4.60g、2,4-ジフルオロフェノール  
3.60g および無水炭酸カリウム 3.82g をキシレン 46ml に加え、2 時間加熱還流さ  
せる。不溶物を濾去した後、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をエタノー  
ルで再結晶すれば、淡黄色結晶の 3'- (2,4-ジフルオロフェノキシ) -4'-  
ニトロアセトフェノン 4.50g を得る。

25 融点:100-101℃ [エタノール]

参考例 7

参考例 6 と同様にして、表 6 の化合物を得る。

表 6



参考例No.	$R^{2d}$	$R^{3d}$	$R^{4d}$
7(1)		CN	H
7(2)		CF <sub>3</sub>	H
7(3)		H	
7(4)		H	CN
7(5)		H	CF <sub>3</sub>
7(6)		H	-CHO
7(7)		H	-COOCH <sub>3</sub>
7(8)		H	CH <sub>3</sub>

表 6 の化合物の物性を以下に示す。

7(1) 融点:116-117℃ [エタノール]

7(2) 黄色油状物

5 7(3) 融点:94-95℃ [エタノール]

7(4) 融点:99-100℃ [エタノール]

7(5) 黄色油状物

7(6) 融点:93-94℃ [エタノール]

7(7) 融点:88-89℃ [エタノール]

10 7(8) 黄色油状物

## 参考例 8

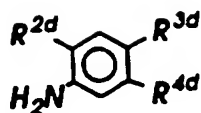
- 3'- (2,4-ジフルオロフェノキシ) -4'-ニトロアセトフェノン 22.6g、鉄粉 22.6g および塩化アンモニウム 2.27g をエタノール 360ml および水 180ml の混合溶媒に加え、1 時間加熱還流させる。不溶物を濾去した後、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物を酢酸エチルに溶解させ、水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をエタノールで再結晶すれば、無色結晶の 4'-アミノ-3'- (2,4-ジフルオロフェノキシ) アセトフェノン 18.5g を得る。

融点:115.5-116.5℃ [エタノール]

## 10 参考例 9

参考例 8 と同様にして、表 7 の化合物を得る。

表 7



参考例No.	$R^{2d}$	$R^{3d}$	$R^{4d}$
9(1)		CN	H
9(2)		CF <sub>3</sub>	H
9(3)		H	
9(4)		H	CN
9(5)		H	CF <sub>3</sub>
9(6)		COOCH <sub>3</sub>	H
9(7)		H	-COOCH <sub>3</sub>
9(8)		H	CH <sub>3</sub>

表 7 の化合物の物性を以下に示す。

No.9(1) 融点:114-115℃ [エタノール]

No.9(2) 黄色油状物

5 No.9(3) 融点:117-118℃ [エタノール]

No.9(4) 融点:102-103℃ [エタノール]

No.9(5) 黄色油状物

No.9(6) 融点:118-120℃ [エタノール-ヘキサン混合溶媒]

No.9(7) 融点:82-83℃ [イソプロピルエーテル]

10 No.9(8) 融点:59-60℃ [ヘキサン]

## 参考例 10

3-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-4-ニトロベンゾニトリル 8.00g を濃硫酸 56ml、酢酸 40ml および水 40ml の混合溶媒に加え、130℃で1時間攪拌する。反応混合物を 15℃に冷却し、同温度で1時間攪拌した後、析出した結晶を濾取すれば、淡黄色結晶の 3-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-4-ニトロ安息香酸 8.11g を得る。

融点:187-188℃ [エタノール]

## 参考例 11

3-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-4-ニトロ安息香酸 4.00g、ジメチル硫酸 1.88g および無水炭酸カリウム 2.06g をアセトン 40ml に加え、1時間加熱還流させる。不溶物を濾去し、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物を酢酸エチルに溶解させ、水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をエタノールで再結晶すれば、淡黄色結晶の 3-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-4-ニトロ安息香酸メチル 3.60g を得る。

融点:79-81℃ [エタノール]

## 参考例 12

2-ブロモ-4-ニトロアニリン 6.00g および4-ジメチルアミノピリジン 0.12g を無水酢酸 30ml に加え、40℃で24時間攪拌する。反応混合物を氷水に加え、1時間攪拌した後、析出した結晶を濾取すれば、黄色結晶の2'-ブロモ-4'-ニトロアセトアニリド 5.02g を得る。

融点:130-131℃ [エタノール-アセトニトリル混合溶媒]

## 参考例 13

窒素雰囲気下に2'-ブロモ-4'-ニトロアセトアニリド 3.30g、4-フルオロフェニルトリブチルチン 3.89g およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 0.44g をトルエン 33ml に加え、2時間加熱還流させる。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー [溶離液:ヘキサン:酢酸エチル=3:1] で精製すれば、黄色結晶の2'-(4-フルオロフェニル)-4'-ニトロアセトアニリド 3.05g を得る。



融点:142.5–143.5℃ [エタノール–アセトニトリル混合溶媒]

参考例 14

- 2'-(4-フルオロフェニル)-4'-ニトロアセトアニリド 3.00g を濃塩酸 7.5ml、水 7.5ml およびジオキサン 15ml の混合溶媒に加え、90℃で1時間攪拌する。反応
- 5 混合物を氷水および酢酸エチルの混合物に加え、10%水酸化ナトリウム水溶液で pH7.0 に調整し、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をエタノールで再結晶すれば、黄色結晶の 2-(4-フルオロフェニル)-4-ニトロアニリン 2.34g を得る。

- 10 融点:140–141℃ [エタノール–アセトニトリル混合溶媒]

参考例 15

- 2-ベンゾイル-4-ニトロアニリン 3.00g をエタノール 30ml、テトラヒドロフラン 20ml および水 10ml の混合溶媒に加え、この溶液に氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム 0.90g を 30 分間で分割添加する。室温で1時間攪拌後、反応混合物を水
- 15 および酢酸エチルの混合溶媒に加え、1 N塩酸で pH1.0 に調整する。有機層を分取し、水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去すれば、黄色油状物の 2-( $\alpha$ -ヒドロキシベンジル)-4-ニトロアニリン 3.00g を得る。

IR(neat)cm<sup>-1</sup>:3475,3380,1625,1505,1490

20 参考例 16

- 2-( $\alpha$ -ヒドロキシベンジル)-4-ニトロアニリン 3.00g を濃硫酸 6 ml、水 9 ml および酢酸 15ml の混合溶媒に加え、0–5℃で亜硝酸ナトリウム 1.00g を含む水 5 ml 溶液を滴下する。同温度で1時間攪拌した後、反応混合物を臭化銅(I) 2.30g、臭化ナトリウム 1.60g、47%臭化水素酸 15ml および水 15ml の混合溶液中
- 25 へ 0–5℃で滴下する。25℃で1時間攪拌後、酢酸エチルで抽出する。得られた有機層を 6 N塩酸、水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー [溶離液; ヘキサン:酢酸エチル=20:1] で精製すれば、黄色油状物の 1-ブロモ-2-( $\alpha$ -ヒドロキシベンジル)-4-ニトロベンゼン 2.40g を得る。

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$ :3420,1525,1345

参考例 17

- 1-ブロモ-2-( $\alpha$ -ヒドロキシルベンジル)-4-ニトロベンゼン 3.00g をトリフルオロ酢酸 6.0ml に溶解させ、室温でトリエチルシラン 4.7ml を 20 分間で滴下し、同温度で 6 時間攪拌する。反応混合物を水および酢酸エチルの混合溶媒に加え、有機層を分取する。得られた有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー〔溶離液；ヘキサン：酢酸エチル=10:1〕で精製すれば、黄色油状物の 2-ベンジル-1-ブロモ-4-ニトロベンゼン 1.70g を得る。

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$ :1525,1340,1030

参考例 18

- 1-ブロモ-2-( $\alpha$ -ヒドロキシルベンジル)-4-ニトロベンゼン 5.00g をトルエン 50ml に溶解させ、室温で電解二酸化マンガン 7.00g を加え、2 時間激しく攪拌する。さらに、電解二酸化マンガン 5.00g を追加し、同温度で 2 時間攪拌する。不溶物をセライト濾去し、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物にイソプロピルエーテルを加え、濾取すれば、無色結晶の 2-ベンゾイル-1-ブロモ-4-ニトロベンゼン 3.90g を得る。

融点:116.0-118.0℃ [エタノール]

20 参考例 19

- 2'- (2,4-ジフルオロフェノキシ)-4'-ニトロメタンスルホンアニリド 7.00g をメタンスルホン酸 35ml に加え、90℃で 2 時間攪拌する。反応混合物を氷水に加え、10%水酸化ナトリウム水溶液で pH9.0 に調整し、酢酸エチルで抽出する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー〔溶離液；ヘキサン：酢酸エチル=3:1〕で精製すれば、黄色結晶の 2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-4-ニトロアニリン 4.70g を得る。

融点:120.0-121.0℃ [エタノール]

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ :3490,3355,1505,1295

## 参考例 20

氷冷下、無水酢酸 150ml に 2- (シクロヘキシルオキシ) アニリン 15.0g を分割添加し、同温度で 1 時間攪拌する。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物を水および酢酸エチルの混合溶媒に加え、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物にヘキサンを加え、濾取すれば、無色結晶の 2- (シクロヘキシルオキシ) アセトアニリド 14.0g を得る。

融点: 70-71.5℃ [イソプロピルエーテル]

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3290, 2935, 1660, 1525

## 10 参考例 21

2- (シクロヘキシルオキシ) アセトアニリド 12.0g を無水酢酸 120ml に溶解させ、氷冷下 70%硝酸 9.4ml を 1 時間で滴下する。同温度で 1 時間攪拌後、反応混合物を氷水および酢酸エチルの混合物に加え、炭酸水素ナトリウムで pH8.0 に調整する。有機層を分取し、水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー [溶離液: ヘキサン: 酢酸エチル = 10: 1] で精製すれば、黄色結晶の 2- シクロヘキシルオキシ- 4- ニトロアセトアニリド(I) 5.62g および黄色結晶の 2- シクロヘキシルオキシ- 5- ニトロアセトアニリド(II) 5.30g を得る。

(I) 融点: 93.5-95℃ [エタノール]

20 (II) 融点: 105.5-109℃ [エタノール]

## 参考例 22

水酸化カリウム 3.64g をメタノール 90ml に溶解させ、この溶液に 2- シクロヘキシルオキシ- 4- ニトロアセトアニリド 9.00g を加え、1 時間加熱還流させる。反応混合物を水および酢酸エチルの混合溶媒に加え、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物にヘキサンを加え、濾取すれば、2- シクロヘキシルオキシ- 4- ニトロアニリン 6.90g を得る。

融点 85.5-88℃ [エタノール]

## 参考例 23

参考例 22 と同様にして、黄色油状物の 2-シクロヘキシルオキシ-5-ニトロアニリンを得る。

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$ : 3490, 3385, 2940, 1510, 1340

#### 参考例 24

- 5 4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-3-ニトロベンズアルデヒド 5.00g、エチレングリコール 20ml、p-トルエンスルホン酸 0.38g をトルエン 20ml に加え、加熱下に 3 時間共沸脱水を行なう。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物にイソプロピルエーテルを加え、濾取すれば、淡黄色結晶の 4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-3-ニトロベンズアルデヒド
- 10 エチレンアセタール 5.70g を得る。

融点: 66-67°C [エタノール]

#### 参考例 25

- 4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-3-ニトロベンズアルデヒドエチレンアセタール 5.50g をエタノール 80ml に溶解させ、5%パラジウム-炭素 0.25g を加え、常温、常圧下、水素気流下、2 時間攪拌する。反応混合物を濾過し、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物にイソプロピルエーテルを加え、濾取すれば、無色結晶の 3-アミノ-4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)ベンズアルデヒド
- 15 エチレンアセタール 3.30g を得る。

- 20 融点: 75.0-77.0°C [エタノール]

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 3.5-4.3(6H,m), 5.73(1H,s), 6.6-7.3(6H,m)

#### 参考例 26

- 3-アミノ-4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)ベンズアルデヒドエチレンアセタール 1.00g を濃硫酸 1.6ml、水 2.4ml および酢酸 4.0ml の混合溶媒に加え、0-5°C で亜硝酸ナトリウム 0.24g を含む水 3.0ml 溶液を滴下し、同温度で 1 時間攪拌する。反応混合物を臭化銅(I) 0.64g、臭化ナトリウム 0.46g、47%臭化水素酸 5
- 25 ml および水 10ml の混合液に 0-5°C で滴下する。25°C で 1 時間攪拌した後、酢酸エチルで抽出する。得られた有機層を 6 N 塩酸、水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留

物をカラムクロマトグラフィー〔溶離液；ヘキサン：酢酸エチル＝20：1〕で精製すれば、淡黄色結晶の3-ブロモ-4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)ベンズアルデヒド 0.48g を得る。

融点：63.0-65.0℃〔エタノール〕

5 参考例 27

3'-ブロモ-4'-(2,4-ジフルオロフェノキシ)アセトアニリド 5.00g を無水酢酸 50ml に溶解させ、70℃で濃硝酸 1.09ml を滴下する。同温度で1時間攪拌した後、反応混合物を酢酸エチルおよび氷水の混合物に加え、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥

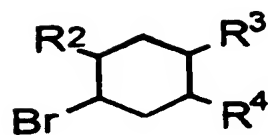
- 10 させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をエタノールで再結晶すれば、黄色結晶の5'-ブロモ-4'-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-2'-ニトロアセトアニリド 2.80g を得る。

融点：159-161℃〔エタノール〕

参考例 28

- 15 参考例 2 と同様にして表 12 の化合物を得る。

表12



参考例No.	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
28(1)		H	CN
28(2)		H	CF <sub>3</sub>
28(3)		H	CN
28(4)		H	CF <sub>3</sub>
28(5)		H	CN
28(6)		H	CF <sub>3</sub>
28(7)		H	CN

表 12 の化合物の物性を以下に示す。

No.28(1)

IR(neat)cm<sup>-1</sup>:2225

5 NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値:1.1-2.4(10H,m),4.2-4.7(1H,m),6.8-7.9(3H,m)

No.28(2)

IR(neat)cm<sup>-1</sup>:1330

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値:1.0-2.3(10H,m),4.0-4.6(1H,m),6.7-7.2(1H,m),7.3-8.2(2H,m)

No.28(3)

10 IR(KBr)cm<sup>-1</sup>:2230

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値:6.7-7.7(7H,m),7.8-8.0(1H,m)

No.28(4)

IR(neat)cm<sup>-1</sup>:1325

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値:6.8-7.6(7H,m),7.8-8.0(1H,m)

No.28(5)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>:2225

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値:6.6-6.9(1H,m),7.1-7.6(5H,m),7.8-8.0(1H,m)

5 No.28(6)

IR(neat)cm<sup>-1</sup>:1500,1325

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値:6.7-7.7(6H,m),7.90(1H,d,J=2Hz)

No.28(7)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>:2230

10 NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値:6.6-7.3(5H,m),7.51(1H,dd,J=2.8Hz),7.92(1H,d,J=2Hz)

参考例 29

1-ブロモ-2-クロロ-5-ニトロベンゼン 5.00g および2-ヒドロキシピリジン 2.41g をN,N-ジメチルホルムアミド 35ml に加え、5-10℃でカリウム tert-ブトキシド 2.85g を分割添加する。反応混合物を3時間加熱還流させた後、氷水  
15 および酢酸エチルの混合物に加え、2N塩酸で pH7.0 に調整し、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー [溶離液;ヘキサン:酢酸エチル=6:1] で精製すれば淡黄色結晶の1-ブロモ-5-ニトロ-2-(2-ピリジルオキシ)ベンゼン 2.80g を得る。

20 IR(KBr)cm<sup>-1</sup>:1510,1345

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値:6.9-7.5(3H,m),7.6-8.3(3H,m),8.4-8.6(1H,m)

参考例 30

参考例 29 と同様にして以下の化合物を得る。

No.30(1)

25 1-ブロモ-5-シアノ-2-(2-ピリジルオキシ)ベンゼン

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>:2235

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値:6.9-8.3(7H,m)

No.30(2)

1-ブロモ-2-(4-メトキシフェノキシ)-5-ニトロベンゼン

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ :1505,1345

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値:3.81(3H,s),6.6-7.3(5H,m),7.9-8.2(1H,m),8.3-8.6(1H,m)

No.30(3)

1-ブロモ-2-(4-シアノフェノキシ)-5-ニトロベンゼン

5 IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ :2220,1515,1345

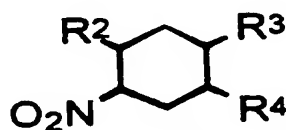
NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値 :7.0-7.3(3H,m), 7.71(2H,d,J=9Hz), 8.21(1H,dd,J=9.2Hz),

8.57(1H,d,J=2Hz)

参考例 31

参考例 6 と同様にして表 13 の化合物を得る。

表13



参考例No.	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
31(1)		H	CN
31(2)		H	CF <sub>3</sub>
31(3)		H	CN
31(4)		H	CF <sub>3</sub>
31(5)		H	CN
31(6)		H	CF <sub>3</sub>
31(7)		H	CN

表 13 の化合物の物性を以下に示す。

No.31(1)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ :2235,1535,1360



NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値:1.1-2.4(10H,m),4.3-5.1(1H,m),7.0-8.5(3H,m)

No.31(2)

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値:1.2-2.3(10H,m),4.3-4.9(1H,m),6.9-8.6(3H,m)

No.31(3)

5 IR(KBr)cm<sup>-1</sup>:2225,1530,1350

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値:6.9-7.9(7H,m),8.2-8.4(1H,m)

No.31(4)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>:1540,1325

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値:6.9-7.9(7H,m),8.1-8.4(1H,m)

10 No.31(5)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>:2230,1530,1360

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値:6.9-7.1(1H,m),7.2-7.5(4H,m),7.6-7.9(1H,m),8.2-8.4(1H,m)

No.31(6)

IR(neat)cm<sup>-1</sup>:1545,1325

15 NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値:6.8-8.0(6H,m),8.29(1H,s)

No.31(7)

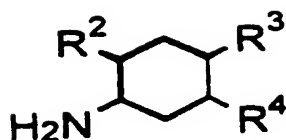
IR(KBr)cm<sup>-1</sup>:2235,1530,1350

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値:6.9-7.4(5H,m),7.75(1H,dd,J=2.9Hz),8.25(1H,d,J=2Hz)

参考例 32

20 参考例 8 と同様にして表 14 の化合物を得る。

表 14



参考例No.	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
32(1)		H	CN
32(2)		H	CF <sub>3</sub>
32(3)		H	CN
32(4)		H	CF <sub>3</sub>
32(5)		H	CN
32(6)		H	CF <sub>3</sub>
32(7)		H	CN

表 14 の化合物の物性を以下に示す。

No.32(1)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ :3480,3375,2220

5 NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値:1.0-2.3(10H,m),4.0(2H,bs),4.2-4.6(1H,m),6.6-7.7(3H,m)

No.32(2)

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$ :3485,3385

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値:1.1-2.2(10H,m),3.6-4.2(2H,m),4.0-4.5(1H,m),6.8-7.3(3H,m)

No.32(3)

10 IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ :3480,3380,2225

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値:4.12(2H,bs),6.6-7.6(8H,m)

No.32(4)

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$ :3490,3390,1340

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値:3.8-4.2(2H,m),6.8-7.6(8H,m)

N .32(5)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ :3490,3365,2215

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値:4.20(2H,bs),6.5-7.9(7H,m)

No.32(6)

5 IR(neat) $\text{cm}^{-1}$ :3490,3400

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値:4.10(2H,bs),6.6-7.5(7H,m)

No.32(7)

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ :3480,3380,2230

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値:4.10(2H,bs),6.5-7.2(7H,m)

10 参考例 33

4-ブロモベンゼンスルホニルクロライド 10.0g を無水テトラヒドロフラン 50ml に溶解させ、氷冷下 25%アンモニア水 8.00g を加え、同温で 30 分、室温で 24 時間攪拌する。反応混合物を水および酢酸エチルの混合物に加え、2 N塩酸で pH2.0 に調整し、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄

15 後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物にイソプロピルエーテルを加え、濾取すれば、無色結晶の 4-アミノスルホニル-1-ブロモベンゼン 7.93g を得る。

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ :3330,3240,1330,1150

NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  値:7.44(2H,bs),7.68(4H,m)

20 参考例 34

参考例 33 と同様にして

4-ブロモ-1-(N-メチルアミノスルホニル)ベンゼンを得る。

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ :3295,1325,1165

参考例 35

25 窒素雰囲気下、4-アミノスルホニル-1-ブロモベンゼン 0.50g、ビストリブチルチン 4.85ml およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 0.04g をキシレン 10ml に加え、14 時間加熱還流させる。不溶物を濾去した後、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー〔溶離液:ヘキサン:酢酸エチル=5:1〕で精製すれば無色油状物の 4-アミノスルホニルフェ

ニルトリブチルチン 0.52g を得る。

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3345, 3270, 1340, 1165

参考例 36

参考例 35 と同様にして

- 5 4 - (N-メチルアミノスルホニル) フェニルトリブチルチンを得る。

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 3295, 1325, 1165

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 0.6-1.9(27H, m), 2.65(3H, d,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 4.4-4.9(1H, m), 7.4-8.0(4H, m)

参考例 37

実施例 38 と同様にして以下の化合物を得る。

- 10 No.37(1)

・ 2 - (4-ブロモ-3-(2,4-ジフルオロフェノキシ) フェニル) 酢酸エチル

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 1735

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 1.20(3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 3.49(2H, s), 4.12(2H, q,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 6.7-

- 15 7.7(6H, m)

No.37(2)

・ 2 - (3-ブロモ-4-(2,4-ジフルオロフェノキシ) フェニル) 酢酸エチル

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 1735

- 20 NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 1.26(3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 3.55(2H, s), 4.17(2H, q,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 6.6-7.7(6H, m)

No.37(3)

・ 4 - (3-ブロモ-4-(2,4-ジフルオロフェノキシ) フェニル) 酢酸エチル

IR(neat)  $\text{cm}^{-1}$ : 1735

- 25 NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 1.26(3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.7-2.8(6H, m), 4.15(2H, q,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 6.6-7.6(6H, m)

参考例 38

実施例 40 と同様にして以下の化合物を得る。

No.38(1)

・ 2- (3-ブロモ-4- (2,4-ジフルオロフェノキシ) フェニル) -3-ヒドロキシプロピオン酸エチル

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値 :1.23(3H,t,J=7.5Hz),1.6-4.1(3H,m),4.22(2H,q,J=7.5Hz),6.6-7.7(6H,m)

5 IR(neat)cm<sup>-1</sup>:3425,1735

No.38(2)

・ 2- (4-ブロモ-3- (2,4-ジフルオロフェノキシ) フェニル) -3-ヒドロキシプロピオン酸エチル

参考例 39

10 実施例 41 と同様にして以下の化合物を得る。

No.39(1)

・ 2- (3-ブロモ-4- (2,4-ジフルオロフェノキシ) フェニル) アクリル酸エチル

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値:1.29(3H,t,J=7.5Hz),4.23(2H,q,J=7.5Hz),6.8-7.8(7H,m)

15 IR(neat)cm<sup>-1</sup>:1715

No.39(2)

・ 2- (4-ブロモ-3- (2,4-ジフルオロフェノキシ) フェニル) アクリル酸エチル

参考例 40

20 実施例 42 と同様にして以下の化合物を得る。

No.40(1)

・ 1- (3-ブロモ-4- (2,4-ジフルオロフェノキシ) フェニル) シクロプロパンカルボン酸エチル

IR(neat)cm<sup>-1</sup>:1715

25 NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 値 :1.18(3H,t,J=7.5Hz),1.0-1.8(4H,m),4.10(2H,q,J=7.5Hz),6.6-7.7(6H,m)

No.40(2)

・ 1- (4-ブロモ-3- (2,4-ジフルオロフェノキシ) フェニル) シクロプロパンカルボン酸エチル

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$ :1720

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値 :1.13(3H,t,J=7.5Hz), 0.95-1.35(2H,m), 1.35-1.70(2H,m),  
4.08(2H,q,J=7.5Hz), 6.7-7.7(6H,m)

参考例 41

- 5 実施例 43 と同様にして 1-(3-ブロモ-4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)フェニル)シクロペンタンカルボン酸エチルを得る。

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$ :1720

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値 :1.15(3H,t,J=7.5Hz), 1.6-2.2(6H,m), 2.3-2.9(2H,m),  
4.09(2H,q,J=7.5Hz), 6.6-7.7(6H,m)

10 参考例 42

実施例 45 と同様にして以下の化合物を得る。

No.42(1)

・ 3-(3-ブロモ-4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)フェニル)プロピオン酸

15 IR(neat) $\text{cm}^{-1}$ :1710

NMR( $\text{CDCl}_3+\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  値:2.4-3.1(4H,m),6.4-7.9(6H,m)

No.42(2)

・ 3-ブロモ-4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)安息香酸

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ :1685

20 NMR( $\text{CDCl}_3+\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  値:6.6-7.4(4H,m),7.95(1H,dd,J=2.8Hz),8.40(1H,d,J=2Hz)

No.42(3)

・ 4-ブロモ-3-(2,4-ジフルオロフェノキシ)安息香酸

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ :1690

NMR( $\text{CDCl}_3+\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  値:6.8-7.9(6H,m)

25 参考例 43

ジエチルホスホノ酢酸エチル 4.2ml をテトラヒドロフラン 40ml に溶解させ、氷冷下水素化ナトリウム 0.85g を加え、ついでテトラヒドロフラン 20ml に溶解させた 1-ブロモ-2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-5-ホルミルベンゼン 6.00g を加え、室温で 1 時間攪拌する。反応混合物を氷水および酢酸エチルの混合物に

加え、2 N塩酸で pH1.0 に調整し、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をイソプロピルエーテルを加え、濾取すれば、無色結晶の 3-(3-ブロモ-4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)フェニル)アクリル酸エチルを 5.00g を得る。

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$ :1710

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値:1.33(3H,t,J=7.5Hz),4.23(2H,q,J=7.5Hz),6.1-7.9(8H,m)

#### 参考例 44

3-(3-ブロモ-4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)フェニル)アクリル酸エチル 5.00g を N,N-ジメチルホルムアミド 50ml に溶解させ、5%パラジウム-炭素 1.00g を加え、常温、常圧下、水素気流下、4 時間攪拌する。不溶物を濾去し、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー〔溶離液:ヘキサン:酢酸エチル=10:1〕で精製すれば、無色油状物の 3-(3-ブロモ-4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)フェニル)プロピオン酸エチル 4.00g を得る。

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$ :1735

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値 :1.23(3H,t,J=7.5Hz),2.4-3.1(4H,m),4.13(2H,q,J=7.5Hz),6.6-7.9(6H,m)

#### 参考例 45

1-ブロモ-2-メチル-5-ニトロベンゼン 3.00g、N-ブロモコハク酸 3.20g および 2,2'-アゾビス(イソブチロニトリル) 0.11g を四塩化炭素 30ml に加え、2 時間加熱還流させる。反応混合物を氷水に加え、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去すれば、橙色油状物の 1-ブロモ-2-ブロモメチル-5-ニトロベンゼン 4.00g を得る。

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値:4.65(2H,s),7.0-8.5(3H,m)

#### 参考例 46

1-ブロモ-2-ブロモメチル-5-ニトロベンゼン 4.00g をトルエン 30ml に溶解させ、ついでトリフェニルホスフィン 3.30g を添加し、60℃で 2 時間反応させる。

析出した結晶を濾取し、酢酸エチルで洗浄すれば、黄色結晶の2-ブロモ-4-ニトロベンジルトリフェニルホスホニウムブロミド 2.00g を得る。

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 1525, 1345

#### 参考例 47

- 5 1-ブロモ-2-ブロモメチル-5-ニトロベンゼン 6.8g をN,N-ジメチルホルムアミド 35ml に溶解させ、ついで無水酢酸カリウム 4.50g を加え、100℃で1時間反応させる。反応混合物を氷水および酢酸エチルの混合物に加え、1 N塩酸で pH5.0 に調整し、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた
- 10 残留物をカラムクロマトグラフィー [溶離液; ヘキサン: 酢酸エチル = 5 : 1] で精製すれば、黄色結晶の2-アセトキシメチル-1-ブロモ-5-ニトロベンゼン 3.3g を得る。

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 1740, 1525, 1345

- NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値 : 2.18(3H,s), 5.30(2H,s), 7.64(1H,d,J=8.0Hz),
- 15 8.20(1H,dd,J=8.0Hz,J=2.0Hz), 8.44(1H,d,J=2.0Hz)

#### 参考例 48

- 1-ブロモ-2-アセトキシメチル-5-ニトロベンゼン 4.50g をエタノール 22.5ml に溶解させる。氷冷下に1 N水酸化ナトリウム水溶液を 18ml 加え、室温で 30 分間攪拌する。反応混合物を氷水および酢酸エチル中に加え、1 N塩酸で pH
- 20 5 に調整し、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に、溶媒を留去する。得られた残留物に n-ヘキサンを加え、濾取すれば、無色結晶の1-ブロモ-2-ヒドロキシメチル-5-ニトロベンゼン 3.40g を得る。

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 3260, 1530, 1345

- 25 NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値 : 2.40(1H,s), 4.84(2H,s), 7.81(1H,d,J=8.0Hz), 8.24(1H,dd,J=8.0Hz,J=2.0Hz), 8.43(1H,d,J=2.0Hz)

#### 参考例 49

1-ブロモ-2-ヒドロキシメチル-5-ニトロベンゼン 3.30g をトルエン 50ml に溶解させる。室温下、電解二酸化マンガンを 3.70g を加え、激しく攪拌する。3時



間後、さらに電解二酸化マンガン 3.70g を追加し、同温度で 3 時間攪拌する。不溶物を濾去し、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物にイソプロピルエーテルを加え、濾取すれば、無色結晶の 1-ブロモ-2-ホルミル-5-ニトロベンゼン 2.80g を得る。

5 IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 1690, 1525, 1350

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値 : 8.14(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 8.38(1H, dd,  $L=8.0\text{Hz}$ ,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.57(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 10.48(1H, s)

#### 参考例 50

窒素雰囲気下、60%水素化ナトリウム 0.20g を N,N-ジメチルホルムアミド 10ml  
10 に加え、室温で 2-ブロモ-4-ニトロベンジルトリフェニルホスホニウムプロ  
ミド 2.90g を含む N,N-ジメチルホルムアミド 15ml 溶液を滴下し、同温度で 30  
分間攪拌する。反応混合物にイソニコチンアルデヒド 0.50g を加え、80℃で 2 時間  
攪拌する。反応混合物を氷水および酢酸エチルの混合物に加え、1 N 塩酸で pH2.0  
に調整し、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、  
15 無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物を  
カラムクロマトグラフィー [溶離液; トルエン: 酢酸エチル = 10: 1] で精製す  
れば、黄色結晶の 3-ブロモ-4-(2-(4-ピリジル)エテニル)ニトロベ  
ンゼン 0.15g を得る。

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 1520, 1350

20 NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 6.7-7.3(5H, m), 8.0(1H, dd,  $J=8.0\text{Hz}$ ,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.3-8.8(3H, m)

#### 参考例 51

2-ヒドロキシ-4-ニトロアニリン 5.00g を濃硫酸 10ml、水 15ml および酢酸  
25ml の混合溶媒に加え、0-5℃で亜硝酸ナトリウム 2.70g を含む水溶液 10ml を  
滴下する。同温度で 1 時間攪拌した後、反応混合物を 0-5℃で臭化銅 6.00g、臭  
25 化ナトリウム 4.30g、47%臭化水素酸 25ml および水 50ml の混合物に滴下する。25℃  
で 1 時間攪拌した後、酢酸エチルを加え、有機層を分取する。得られた有機層を  
6 N 塩酸および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減  
圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー [溶離液;  
ヘキサン: 酢酸エチル = 10: 1] で精製すれば、黄色結晶の 1-ブロモ-2-ヒ

ドロキシ-4-ニトロベンゼン 5.70g を得る。

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 3460, 1510, 1345

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 6.0(1H, s), 7.5-8.2(3H, m)

#### 参考例 52

- 5 1-ブロモ-2-ヒドロキシ-4-ニトロベンゼン 3.30g および 3-ベンゾイルオキシシクロヘキサノール 4.00g を無水テトラヒドロフラン 30ml に溶解させる。室温下、トリフェニルホスフィン 4.00g を加え、ついでジエチルアゾジカルボキレート 4.00g を滴下する。反応混合物を同温度で 4 時間攪拌した後、氷水および酢酸エチルの混合物に加え、有機層を分取する。得られた有機層を水、飽和炭酸ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー〔溶離液: ヘキサン: 酢酸エチル = 10: 1〕で精製すれば、黄色結晶の 1-ブロモ-2-(3-ベンゾイルオキシシクロヘキシルオキシ)-4-ニトロベンゼンを 2.00g 得る。

15 IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 1715, 1525, 1350

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 1.3-2.8(8H, m), 4.2-4.8(1H, m), 4.8-5.4(1H, m), 7.2-8.5(8H, m)

#### 参考例 53

- 20 1-ブロモ-2-ヒドロキシ-4-ニトロベンゼン 10.0g を塩化メチレン 10ml に溶解させる。反応混合物に氷冷下、トリエチルアミン 5.00g を加え、ついでクロロメチルメチルエーテル 4.00g を含む塩化メチレン 10ml 溶液を同温度で 20 分間かけで滴下する。室温で 4 時間攪拌した後、3 時間加熱還流させる。反応混合物を氷水中に加え、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物にイソプロピルエーテルを加え、濾取すれば、黄色結晶の 1-ブロモ-2-メトキシメチルオキシ-4-ニトロベンゼン 9.70g を得る。

25 IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 1520, 1345

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値: 3.55(3H, s), 5.36(2H, s), 7.5-8.3(3H, m)

#### 参考例 54

- 1-ブロモ-2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-5-メトキシベンゼン 15.0g

- を塩化メチレン 150ml に加え、氷冷下、三臭化ホウ素 4.95ml を滴下し、30 分間攪拌後、室温で一夜放置する。反応混合物を氷水に加え、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー〔溶  
5 離液；ヘキサン：酢酸エチル＝9：1〕で精製すれば無色油状物の 3-ブロモ-4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)フェノール 14.3g を得る。

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$ :3375

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値:6.47(1H,bs),6.6-7.5(6H,m)

参考例 55

- 10 3-ブロモ-4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)フェノール 14.5g およびトリエチルアミン 7.39ml を塩化メチレン 150ml に溶解させ、氷冷下攪拌し、メタンスルホンクロリド 4.10ml を滴下する。反応混合物を 1 時間攪拌した後、氷水に加  
え、2 N 塩酸で pH1.0 に調整し、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧下に留  
15 去する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー〔溶離液；ヘキサン：酢酸エチル＝3：1〕で精製すれば、無色油状物の 1-ブロモ-2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-5-メシロキシベンゼン 17.7g を得る。

IR(neat) $\text{cm}^{-1}$ :1375,1160

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値:3.16(3H,s),6.4-7.7(6H,m)

20 参考例 56

- 2-ブロモ-5-メトキシフェノール 8.20g およびトリエチルアミン 6.19ml を塩化メチレン 80ml に溶解させ、氷冷下、メタンスルホンクロリド 3.44ml を滴下する。反応混合物を室温で一夜放置後、氷水に加え、2 N 塩酸で、pH1.0 に調整し、有機層を分取する。得られた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫  
25 酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物にヘキサンを加え、濾取すれば、無色結晶の 1-ブロモ-2-メシロキシ-4-メトキシベンゼン 10.0g を得る。

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ :1380, 1185

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  値 :3.24(3H,s), 3.8(3H,s), 6.76(1H,dd,J=9.0Hz,J=2.0Hz),

7.02(1H,d,J=2.0Hz), 7.50(1H,d,J=9.0Hz)

産業上の利用可能性

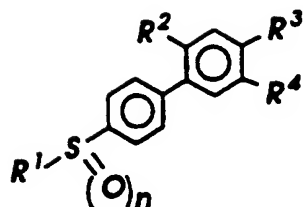
本発明化合物のビフェニル誘導体またはその塩は優れた抗炎症、解熱鎮痛、抗関節炎作用等を有し、医薬品として有用である。

5

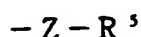
10

## 請求の範囲

## 1. 一般式



- 5 「式中、R¹は、ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキルまたはアリー  
ル基もしくは保護されていてもよいアミノ基を；R²は、置換されていてもよいア  
リール基または一般式



- (式中、R⁵は、置換されていてもよいアルキル、アルケニル、アルキルスルホニ  
10 ル、シクロアルキル、アリール、アルアルキルまたは複素環式基を；Zは、酸素  
原子、硫黄原子、置換されていてもよいイミノ基、ヒドロキシル基で置換されて  
いてもよいメチレン基、カルボニル基またはビニレン基を示す。)で表わされる  
基を；R³およびR⁴は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、シアノ  
基、アジド基、ニトロ基、保護されていてもよいアミノ基、保護されていてもよ  
15 いカルボキシル基、保護されていてもよいヒドロキシル基、アシル基、アルコキ  
シカルボニル基または置換されていてもよいアルキル、アルケニル、アルコキシ、  
アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルスルホニ  
ルオキシ、アルキルスルホニルアミノ、アミジノ、グアニジノ、アリーロキシ、  
シクロアルキル、カルバモイル、スルファモイル、アルキルアミノ、アシルアミ  
20 ノ、オキサロ、アルコキシオキサリル、アルコキシオキサリルアミノ、窒素原子  
を介して結合する含窒素複素環式カルボニル、アリールもしくは複素環式基を；  
nは、0、1または2を示す。

」で表わされるビフェニル誘導体またはその塩。

2. R¹が、低級アルキルまたはアミノ基である請求の範囲1に記載のビフェニル  
25 誘導体またはその塩。

3. R¹が、メチルまたはアミノ基である請求の範囲1に記載のビフェニル誘導体

またはその塩。

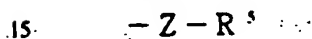
4.  $R^2$ が、一般式



(式中、 $R^3$ は、ハロゲン原子、ヒドロキシルもしくはオキシ基で置換されていて  
5 もよい低級アルキル基または置換されていてよいシクロアルキル、アリール、  
アルアルキルもしくは複素環式基を；Zは、酸素原子、硫黄原子、メチレン基、  
カルボニル基またはビニレン基を示す。) で表わされる基である請求の範囲1、  
2または3に記載のビフェニル誘導体またはその塩。

5.  $R^3$ および $R^4$ が同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、  
10 ニトロ基、保護されていてよいアミノ基、保護されていてよいカルボキシル  
基、アシル基、アルコキシカルボニル基または置換されていてよいアルキル、  
アルコキシ、カルバモイル、アルキルアミノもしくはアシルアミノ基である請求  
の範囲1～4のいずれかに記載のビフェニル誘導体またはその塩。

6.  $R^2$ が、一般式



(式中、 $R^5$ は、ハロゲン原子で置換されていてよいシクロアルキル、ピリジル  
またはフェニル基を；Zは、酸素原子、メチレン基、カルボニル基またはビニレ  
ン基を示す。) で表わされる基である請求の範囲1、2、3および5のいずれか  
に記載のビフェニル誘導体またはその塩。

20 7.  $R^3$ および $R^4$ が同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、  
ニトロ基、アシル基またはカルボキシル基もしくはハロゲン原子で置換されてい  
てもよいアルキル基である請求の範囲1～4および6のいずれかに記載のビフェ  
ニル誘導体またはその塩。

8.  $R^2$ が、一般式



(式中、 $R^6$ は、ハロゲン原子で置換されていてよいピリジルまたはフェニル基  
を；Zは、酸素原子を示す。) で表わされる基を； $R^3$ および $R^4$ が同一または異  
なって、水素原子、シアノ基、ニトロ基またはカルボキシル基もしくはハロゲン  
原子で置換されていてよいアルキル基である請求の範囲1、2および3のい

れかに記載のビフェニル誘導体またはその塩。

9. 5-シアノ-4'-メチルスルホニル-2-フェノキシ-1,1'-ビフェニル  
またはその塩。

10. 4'-アミノスルホニル-5-シアノ-2-フェノキシ-1,1'-ビフェニ  
ルまたはその塩。

11. 請求の範囲1~10のいずれかに記載のビフェニル誘導体を有効成分とし  
て含有する抗炎症剤。

12. 請求の範囲1~10のいずれかに記載のビフェニル誘導体を有効成分とし  
て含有するCOX-2選択的阻害剤。

10 13. 請求の範囲1~10のいずれかに記載のビフェニル誘導体またはその塩を  
有効成分として含有する抗炎症剤としての利用。

14. 請求の範囲1~10のいずれかに記載のビフェニル誘導体またはその塩を  
有効成分として含有するCOX-2選択的阻害剤としての利用。

15 15. 請求の範囲1~10のいずれかに記載のビフェニル誘導体またはその塩を  
有効成分として含有する医薬組成物。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/00499

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int. C16 C07C317/44, 317/22, 317/24, 317/44, 323/09, 323/18, 323/22, 323/31, 323/62, A61K31/10, 31/11, 31/12, 31/165, 31/235, 31/275  
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int. C16 C07C317/44, 317/22, 317/24, 317/44, 323/09, 323/18, 323/22, 323/31, 323/62, A61K31/10, 31/11, 31/12, 31/165, 31/235, 31/275

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 4-154737, A (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), May 27, 1992 (27. 05. 92) & EP, 382213, A & US, 5053548, A	1 - 15
A	JP, 5-501266, A (United Kingdom), March 11, 1993 (11. 03. 93) & EP, 486646, A & US, 5352381, A & US, 5498366, A	1 - 10
A	JP, 3-503771, A (Merck Patent GmbH.), August 22, 1991 (22. 08. 91) & EP, 429558, A & US, 5496499, A	1 - 10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

May 28, 1996 (28. 05. 96)

Date of mailing of the international search report

June 11, 1996 (11. 06. 96)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.



A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. C07C317/44, 317/22, 317/24, 317/44, 323/09, 323/18, 323/22, 323/31, 323/62, A61K31/10, 31/11, 31/12, 31/165, 31/235, 31/275		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. C07C317/44, 317/22, 317/24, 317/44, 323/09, 323/18, 323/22, 323/31, 323/62, A61K31/10, 31/11, 31/12, 31/165, 31/235, 31/275		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  CAS ONLINE		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 4-154737, A (大塚製薬株式会社) 27. 5月. 1992 (27. 05. 92) &EP, 382213, A&US, 5053548, A	1-15
A	JP, 5-501266, A, (イギリス国) 11. 3月. 1993 (11. 03. 93) &EP, 486646, A&US, 5352381, A&US, 5498366, A	1-10
A	JP, 3-503771, A (メルク パテント ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング) 22. 8月. 1991 (22. 08. 91) &EP, 429558, A&US, 5496499, A	1-10
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 28. 05. 96		国際調査報告の発送日 11.06.96
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 佐藤 修 印 4H 7106 電話番号 03-3581-1101 内線 3445